



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-
proteinyazy)
we wskazaniu:**

"Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem
inhibitora alfa-1-proteinyazy oraz rozedmą płuc w ramach
programu lekowego (ICD-10 E88.0)"

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.9.2017

Data ukończenia: 25.05.2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Grifols Deutschland GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Grifols Deutschland GmbH) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2016 r., poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Grifols Deutschland GmbH

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2016 r., poz. 1764) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

A1-PI	inhibitor alfa-1 proteinazy
AAT	alfa-1 antytrypsyna
AATD	niedobór alfa-1 antytrypsyny (ang. <i>alpha-1-antitrypsin deficiency</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	zoptymalizowana terapia standardowa (ang. <i>best supportive care</i>)
BTS	Belgian Thoracic Society
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost- effectiveness analysis</i>)
CED	Committee to Evaluate Drugs
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLYS	Koszt zachowanych lat życia (ang. <i>cost per live-year saved</i>)
CO	tlenek węgla
CRP	białko ostrej fazy
CT	tomografia komputerowa
CTS	Canadian Thoracic Society
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen
CZN	cena zbytu netto
DDD	Dobowa dawka leku
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DGN	dolna granica normy
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FRC	czynnościowa pojemność zalegająca (ang. <i>functional residual capacity</i>)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IC	pojemność wdechowa (ang. <i>inspiratory capacity</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IgA	Immunoglobuliny A
IgM	Immunoglobuliny M
ISWT	narastający, wahadłowy test chodu (ang. <i>incremental shuttle walk test</i>)
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KCO	współczynnik dyfuzji dla tlenku węgla (ang. <i>transfer coefficient of the lung for carbon monoxide</i>)
kDa	kilodalton
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	β2-mimetyki długo działające
LAMA	leki antycholinergiczne długo działające
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MD	różnica średnich
MSACAF	Medical and Scientific Advisory Committee of the Alpha-1 Foundation
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PDE4	fosfodiesteraza typu 4
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PTGHiZD	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci
PTPD	Polskie Towarzystwo Pneumologii Dziecięcej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SABA	β2-mimetyki krótko działające
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SAMA	leki antycholinergiczne krótko działające
SD	odchylenie standardowe
SE	błąd standardowy
SF-36	kwestionariusz niespecyficzny dla przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
SMC	Scottish Medicines Consortium
SEPAR	Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery
SGRQ	kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego (ang. <i>St George's Respiratory Questionnaire</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SVC	pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. <i>slow vital capacity</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	pojemność całkowita płuc (ang. <i>total lungs capacity</i>)
UE	Unia Europejska
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
wGKS	wziewne kortykosteroidy
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne HTA	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.1.1. Informacje podstawowe	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45

4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	47
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	47
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47
4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	59
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	61
5.4.	Komentarz Agencji.....	62
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	6.1.2. Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.2.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.2.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.3.	Komentarz Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	79
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	79
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	80
12.	Kluczowe informacje i wnioski	81
13.	Źródła.....	84

14. Załączniki.....	86
Siła zaleceń	86
Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.03.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1942.3.2016.JM

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Prolastin (inhibitor alfa-1-proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika, kod EAN 5909990048090
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Prolastin (inhibitor alfa-1-proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika – PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego,
- analiza kliniczna,
- analiza ekonomiczna,
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia,
- analiza racjonalizacyjna.

Podmiot odpowiedzialny:

Pharma Innovations Sp. z o.o.
ul. Jagiellońska 76
03-301 Warszawa
Polska

Wnioskodawca:

Grifols Deutschland GmbH
Lyoner Strasse 15
60528 Frankfurt am Main
Niemcy

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.03.2017 r., znak PLR.4600.1942.3.2016.JM (data wpływu do AOTMiT 14.03.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Prolastin (inhibitor alfa-1-proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika, kod EAN 5909990048090.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Pismem z dnia 05.04.2017 r., znak: OT.4351.9.2017.JW.AKJ.3, AOTMiT wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.04.2017 r.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego wersja 1.0: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████, Warszawa, 28 listopada 2016 r.;
- Analiza kliniczna wersja 1.0: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████, Warszawa, 28 listopada 2016 r.;
- Analiza ekonomiczna na podstawie modelu dostosowanego do warunków polskiej praktyki klinicznej wersja 1.0: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████, Warszawa, 28 listopada 2016 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wersja 1.0: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████, Warszawa, 28 listopada 2016 r.;
- Analiza racjonalizacyjna wersja 1.0: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████, Warszawa, 28 listopada 2016 r.;
- Analiza problemu decyzyjnego wersja 1.1: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████, Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.;

- Analiza kliniczna wersja 1.1: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████ ██████████ Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.;
- Analiza ekonomiczna na podstawie modelu dostosowanego do warunków polskiej praktyki klinicznej wersja 1.1: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████ ██████████ Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wersja 1.1: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████ ██████████ Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.;
- Analiza racjonalizacyjna wersja 1.1: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████ ██████████ Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Odniesie do niezgodności przedłożonych analiz znajduje się w odpowiednich rozdziałach analizy weryfikacyjnej.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia)	Nie dokonano zestawienia wyników dotyczących bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodzących z badania RAPID tj.: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania udziału w badaniu.	Tak.	-
W analizie ekonomicznej analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. pkt 1 – 4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w § 5. ust. 6 pkt 3, natomiast analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w § 6. pkt 4 i 5 (§ 5. ust.2 pkt 6 oraz § 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).	Wykryto niezgodności pomiędzy analizą ekonomiczną i analizą wpływu na budżet a załączonym programem lekowym. W programie lekowym nie uwzględniono badań poziomu CRP podczas monitorowania terapii. Jednocześnie przedłożone analizy nie uwzględniają przedstawionej w programie lekowym częstotliwości wykonywania badań w ramach monitorowania terapii. Ponadto w analizach nie uwzględniono kosztów podania leku m.in. przez pielęgniarkę w ramach wizyt domowych oraz kosztów wykonania badania na zawartość kotyniny.	?	Wnioskodawca uzupełnił część niezgodności tj.: usunął z oszacowań koszty badania CRP i uwzględnił częstotliwość wykonywania badań w ramach monitorowania terapii zgodnie z treścią programu lekowego. Nie uwzględniono kosztów związanych z podaniem leku.
Nie zostały spełnione wymagania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia – BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt. 6 oraz w § 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia, tj. analiza wrażliwości (analiza ekonomiczna) nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o	Biorąc pod uwagę sposób oszacowania kosztów terapii BSC oparty o ceny leków stanowiących podstawę limitu w poszczególnych grupach limitowych oraz fakt, iż część leków stanowiących podstawę limitu uległa zmianie podczas ostatniej aktualizacji obwieszczenia Ministra Zdrowia z	Tak.	-

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
których mowa w ust. 2 pkt 5.	dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, należy wskazać, iż założenia dotyczące kosztu BSC charakteryzują się dużą zmiennością.		
Nie został spełniony wymóg, o którym mowa w § 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia, tj. analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5.	W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu, jakim jest masa ciała pacjentów z badań włączonych do analizy klinicznej.	Nie.	Wnioskodawca w analizie wrażliwości AE dokonał obliczeń dla średniej masy ciała pacjentów. Natomiast w AWB przyjął wyższe wartości odchylenia standardowego dla masy ciała Polaków.
Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5 w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).	Oszacowania dotyczące liczebności populacji wnioskowanej nie są zgodne z danymi przedstawionymi przez eksperta klinicznego. Ekspert wskazał bowiem, iż odsetek pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego w I roku refundacji będzie stanowił 30% populacji chorych na niedobór ludzkiego inhibitora alfa-1-proteinazy) liczącej 101 osób, natomiast w kolejnych dwóch latach odsetek ten będzie wynosił 15% populacji. Z powyższego wynika, iż w I roku refundacji do programu włączonych zostanie 30 osób, w II roku leczonych będzie 45 pacjentów, a w III roku 60 pacjentów. Na podstawie powyższych danych w analizie oszacowano natomiast, iż liczba pacjentów w I roku refundacji wyniesie 45 osób, w II roku 60 osób i w III roku 75 osób.	Wyjaśniono.	Inny wariant oszacowań populacji uwzględniono w analizie wrażliwości AWB.
Analizy nie zawierają wskazania danych osobowych autorów ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).	Nie wskazano autorów poszczególnych opinii eksperckich.	Tak.	-

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Prolastin (inhibitor alfa-1-proteinazy) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN 5909990048090
Kod ATC	B02AB02
Substancja czynna	inhibitor alfa-1-proteinazy
Wnioskowane wskazanie	Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc w ramach programu lekowego (ICD-10 E88.0)
Dawkowanie	Raz w tygodniu dawka 60 mg substancji czynnej na kilogram masy ciała (co odpowiada 180 ml gotowego roztworu zawierającego 25 mg/ml ludzkiego inhibitora alfa-1-proteinazy dla pacjenta ważącego 75 kg) w krótkotrwałej infuzji dożylniej, tak aby utrzymać stężenie inhibitora alfa-1-proteinazy w surowicy stale powyżej 80 mg/dl (co odpowiada wartości 1,3 m kromoli w płucach).
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Inhibitor alfa-1-proteinazy jest jednym spośród enzymów, który hamuje aktywność elastazy granulocytów obojętnochłonnych. Inhibitor alfa-1-proteinazy ma masę cząsteczkową 51 kDa i należy do grupy osoczowych inhibitorów proteaz. Współcześnie przyjmuje się, że w patogenezie rozedmy wywołanej niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy rolę odgrywa przewlekła dysproporcja pomiędzy aktywnością elastazy a aktywnością inhibitora alfa-1-proteinazy. Elastaza, syntetyzowana przez komórki prozapalne w dolnych drogach oddechowych, ma zdolność niszczenia tkanki włóknistej. Jednym z głównych inhibitorów elastazy jest inhibitor alfa-1-proteinazy, którego brakuje we wrodzonym niedoborze inhibitora alfa-1-proteinazy. W tym przypadku miąższ płucny traci ochronę przed elastazą uwalnianą z granulocytów obojętnochłonnych w dolnych drogach oddechowych, przez co dochodzi do przewlekłej ekspozycji na jej działanie. Prowadzi to do postępującego niszczenia tkanki łącznej, a kiedy stężenie alfa-1 antytrypsyny w surowicy zmniejszy się poniżej 80 mg/dl wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozedmy. W dwóch kontrolowanych rejestrach obserwacyjnych najbardziej znaczące spowolnienie redukcji czynnik FEV1 stwierdzono w grupie pacjentów z wartościami FEV1 od 35% do 60%.

Źródło: ChPL Duodopa (ostatnia aktualizacja 04.2017 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	4.05.2007 r. (ostatnie przedłużenie 04.08.2016 r.)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Prolastin stosuje się w długotrwałym leczeniu wspomagającym u pacjentów z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy (fenotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) oraz PiSZ) i obturacją dróg oddechowych o umiarkowanym nasileniu (FEV1 35-60 %) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu pacjenta.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Prolastin (ostatnia aktualizacja 04.2017 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Prolastin nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc w ramach programu lekowego (ICD-10 E88.0)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do leczenia inhibitorem alfa-1 proteinazy (A1-PI) kwalifikuje się dorosłych pacjentów z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy oraz rozedmą płuc, spełniających łącznie wszystkie poniższe kryteria: 1) wiek ≥ 18 lat; 2) rozedma płuc spowodowana niedoborem A1-PI (fenotypy <i>PiZZ</i> , <i>PiZ(null)</i> , <i>Pi(null,null)</i> oraz <i>PiSZ</i>) potwierdzona badaniem tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości; 3) stężenie A1-PI w osoczu $\leq 11 \mu\text{M}$ (50 mg/dl) oznaczone metodą nefelometryczną; 4) $\text{FEV}_1/\text{FVC} < \text{DGN}$ (dolnej granicy normy) i FEV_1 od 35 do 60% przewidywanej wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (przed rozpoczęciem terapii inh bitorem); 5) niepalenie tytoniu (palenie powinno zostać zakończone na co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii)
Kryteria uniemożliwiające kwalifikację do programu:	1) palenie tytoniu w chwili kwalifikacji lub w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii; 2) potwierdzony izolowany niedobór immunoglobulin klasy A spowodowany obecnością przeciwciał przeciwko IgA; 3) uzależnienie od a alkoholu lub uzależnienie od leków takich jak barbiturany, benzodiazepiny, amfetamina, kokaina, opioidy lub kanabinoide; 4) alergia, reakcja anafilaktyczna lub ostra odpowiedź systemowa na produkty lecznicze pochodzenia ludzkiego.

Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu. Leczenie niedoboru inhibitora alfa-1 proteinazy polega na długotrwałej suplementacji A1-PI. Nie ma zaleceń dotyczących maksymalnego okresu leczenia.
Kryteria zaprzestania udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie reakcji alergicznych, anafilaktycznych na składnik preparatu (w tym pochodzące z ludzkiej krwi lub osocza); 2) pozytywny wynik testu na obecność kotyniny i nieprawidłowa zawartość tlenu węgla w wydychanym powietrzu zmierzona za pomocą smokolizera, stwierdzone podczas badań przeprowadzonych w ramach monitorowania leczenia; 3) brak współpracy ze strony pacjenta (nieuzasadnione pominięcie dawki leku przez trzy kolejne tygodnie leczenia); 4) ciąża i karmienie piersią – należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z terapii; 5) przeszczepienie płuca.
Substancja czynna	Inhibitor alfa-1 proteinazy
Sposób podania	Infuzja dożylna 60 mg/kg m.c./tydzień
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem Prolastin musi odbywać się zgodnie z poniższymi zasadami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjent jest kwalifikowany do programu przez wskazane ośrodki pulmonologiczne; 2) pierwsze 3 infuzje muszą odbywać się w ośrodku kwalifikującym do programu; 3) kolejne infuzje mogą odbywać się: <ul style="list-style-type: none"> • w ośrodku kwalifikującym do programu, • pod opieką specjalisty chorób płuc lub specjalisty chorób wewnętrznych lub specjalisty medycyny rodzinnej, w rejonowym ośrodku zdrowia, • w warunkach domowych: infuzji dokonuje wykwalifikowany personel medyczny (pielęgniarka) w porozumieniu z wymienionym powyżej ośrodkiem specjalistycznym lub rejonowym – lek wydawany jest na okres 3 miesięcy.
Badania przy kwalifikacji	<p>Badania potwierdzające wrodzony niedobór A1-PI obejmują:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia A1-PI we krwi obwodowej z równoczesnym oznaczeniem stężenia CRP (badania muszą być wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat jakości tych oznaczeń); 2) fenotypowanie lub/i genotypowanie genu <i>Serpina 1</i> (metodą PCR lub sekwencjonowaniem bezpośrednim metodą Sangera - badania muszą być wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat jakości tych oznaczeń); <p>nie ma obowiązku powtarzania badań (1,2) potwierdzających A1-PI wykonanych w przeszłości (jeśli zostały wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat jakości tych oznaczeń)</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) badanie spirometryczne przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; 4) tomografia komputerowa klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości; 5) test na obecność kotyniny w moczu; 6) pomiar stężenia przeciwciał klasy A w surowicy; 7) pletyzmografia całego ciała z oceną zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO (badanie po podaniu leku rozszerzającego oskrzela).
Monitorowanie leczenia	<p>Powinno być realizowane w wysokospecjalistycznym ośrodku pulmonologicznym, który zakwalifikował pacjenta do programu i obejmować:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia A1-PI metodą nefelometryczną (pobranie krwi bezpośrednio przed podaniem infuzji) – badanie musi być wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat jakości tych oznaczeń – co 6 miesięcy; 2) test na obecność kotyniny w moczu i ocena zawartości tlenu węgla w wydychanym powietrzu za pomocą smokolizera – co 6 miesięcy; 3) pletyzmografię całego ciała z oceną zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO, co 12 miesięcy (badanie po podaniu leku rozszerzającego oskrzela).
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnych za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Preparat Prolastin nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Prolastin będzie dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc w ramach programu lekowego (ICD-10 E88.0)”.

Lek miałby być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji. Zdaniem analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego jest uzasadnione.

Proponowana cena zbytu netto leku wynosi [redacted] zł. Wnioskodawca [redacted]

[redacted] Podkreślenia wymaga fakt, iż wnioskodawca nie zobowiązuje się do wykonania powyższych działań, a jedynie je rozważa. Nie ma więc możliwości odniesienia się do korzyści dla pacjentów oraz dla płatnika płynących z przedstawionych propozycji.

Inhibitor alfa-1-proteinazy dostępny jest również pod innymi nazwami handlowymi: Glassia i Resprezaa (Zemaira). Produkt leczniczy Resprezaa jest dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej od 2015 r. (EMA), natomiast produkt Glassia jest dostępny w Stanach Zjednoczonych. Koszt leku Resprezaa w innych krajach europejskich wynosi: 1491,79 zł w Szwajcarii, 1763,96 zł we Francji oraz 1317,91 zł w Hiszpanii.

[Źródło: <http://nomenclator.org/2017/resprezaa-1000mg-polvo-disolvente-solucion/>, <http://compendium.ch/prod/resprezaa-50-mg-ml-c-solv/fr?Platform=Desktop>, <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033018411&categorieLien=id>]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Niedobór alfa-1 antytrypsyny (AATD – ang. *alpha-1-antitrypsin deficiency*) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Charakteryzuje się występowaniem zaburzeń wątroby (marskość), schorzeń układu oddechowego (rozedma płuc) oraz rzadziej zapalenia tkanki podskórnej. Objawy płucne pojawiają się w wieku dorosłym.

[Źródła: orpha.net]

Epidemiologia

Częstość występowania niedoboru alfa-1 antytrypsyny w Europie wynosi 1/1600-2000 osób, co przekłada się na łączną liczbę 125 000 osób. AATD stanowi jedną z najczęściej występujących chorób genetycznych w Europie, mimo to jest uważany za chorobę rzadką, czego przyczyną jest niedostateczny poziom jej zdiagnozowania. Trudności w postawieniu diagnozy spowodowane są indywidualizacją objawów, dużą liczbą rozpoznań różnicowych oraz możliwością przebiegu bezobjawowego. Szacuje się, że w Polsce ok. 5,5% mieszkańców jest nosicielami jednego z pięciu głównych fenotypów, odpowiadających deficytowi alfa-1-antytrypsyny (MS, MZ, SZ, SS, ZZ). Najczęściej spotykanym nieprawidłowym genotypem jest PI*ZZ. Jego rozpowszechnienie w Polsce wg Blanco 2017 jest szacowane na 1:5 673 osób, natomiast podręcznik Szczeklik 2016 wskazuje rozpowszechnienie tego genotypu na ok. 1/5 000 urodzeń, a łączną liczbę chorych w Polsce na 4 000. Wg aktualnych rekomendacji przygotowanych m.in. przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, szacowany wskaźnik rozpowszechnienia fenotypu PI*ZZ oszacowany na podstawie danych dotyczących głównie populacji dorosłej wynosi 1:9 110 osób, co daje łączną liczbę chorych również na podobnym poziomie – 4 189 osób. Szacuje się, że nieprawidłowy genotyp PI*SZ występuje u ok. 2% populacji. Przyjmuje się, iż < 1% przypadków POChP rozwija się w wyniku AATD.

Wg stanu na 31 grudnia 2014 r., polski rejestr pacjentów chorych na AATD zawierał dane dotyczące 55 pacjentów z fenotypem odpowiadającym ostrej postaci AATD, głównie z fenotypem PI*ZZ (65%) lub rzadkimi mutacjami w genie kodującym AAT. Rejestr obejmuje również 16,4% pacjentów z fenotypem PI*FM oraz 9,1%

PI*IM, czyli heterozygoty z jednym prawidłowym allelem. Pacjenci z fenotypem PI*SZ stanowią 5,5% zarejestrowanych chorych.

[Źródła: Popławska 2013, ELF 2013, Blanco 2017, Szczeklik 2016, Chorostowska-Wynimko 2015, PTCP-PTPD-PTGHIŻD 2016]

Etiologia i patogeneza

Rozwój choroby następuje w wyniku mutacji genu SERPINA1, kodującego alfa-1-antytrypsynę (AAT – ang. *alpha-1-antitrypsin*) – białko należące do rodziny inhibitorów proteaz serynowych. Odkryto kilka różnych rodzajów mutacji, które skutkują różnym poziomem ekspresji tego genu. AATD może również mieć charakter jakościowy, który przebiega z zachowaniem prawidłowego stężenia AAT we krwi, natomiast dysfunkcja polega na osłabionej aktywności antyproteolitycznej białka. Nieprawidłowe cząsteczki AAT mogą podlegać degradacji w miejscu produkcji lub tworzyć polimery kumulujące się w hepatocytach, co powoduje deficyt ilościowy AAT we krwi. W efekcie nie dochodzi do hamowania aktywności enzymów proteolitycznych w płucach przez AAT, co prowadzi do uszkodzenia tkanki płuc. Kumulacja polimerów nieprawidłowych wariantów AAT w hepatocytach skutkuje uszkodzeniem wątroby.

[Źródła: Popławska 2013, ELF 2013]

Obraz kliniczny

Objawy płucne są podobne do objawów astmy lub POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc) i mogą pojawiać się niejednocześnie. Początkowo jest to kaszel, nadmierna produkcja plwociny, świszczący oddech. W przypadku wielu pacjentów choroba przebiega bezobjawowo. Oprócz nieprawidłowości w układzie oddechowym, mogą występować objawy patologii wątroby lub zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej. Nosiciele wariantów deficytowych alleli PI*S (szczególnie heterozygoty PI*SZ) oraz PI*Z charakteryzuje zwiększone ryzyko rozwoju chorób płuc, natomiast u osób o fenotypie PI*SS i PI*MS ryzyko to nie występuje lub jest nieznaczne. Do typowych przedstawicieli wariantów dysfunkcyjnych należy allel PI*F oraz PI*Z i PI*M*mineralsprings* (również charakteryzowane jako warianty deficytowe), które ze względu na niską aktywność enzymatyczną AAT także wiążą się z podwyższonym ryzykiem rozwoju rozedmy płuc. Ponadto można wyróżnić grupę wariantów typu PI**null*, które warunkują całkowity brak AAT we krwi obwodowej, co jest związane z bardzo dużym wzrostem ryzyka chorób płuc. Istnieje także szereg rzadziej występujących alleli, które również związane są z podwyższonym ryzykiem rozwoju chorób układu oddechowego.

W przypadku homozygot PI*ZZ stężenie AAT w surowicy stanowi 10 – 15% normy i przyczynia się do rozwoju ciężkiej rozedmy płuc ok. 45 r.ż., natomiast wśród palaczy tytoniu ok. 30 r.ż. Do powstania rozedmy dochodzi w wyniku zwiększenia przestrzeni powietrznych leżących dystalnie od oskrzelika końcowego i zniszczenia ścian pęcherzyków płucnych. W przypadku chorych na AATD występuje zazwyczaj rozedma całego zrazika i jest umiejscowiona w dolnych płatach płuc.

AATD stanowi czynnik ryzyka rozwoju objawowej postaci POChP. Objawy tej choroby są nieswoiste i obejmują przewlekły kaszel, występujący okresowo lub codziennie, odkrztuszanie plwociny, nasilone rano oraz duszność, początkowo wysiłkową, w dalszym etapie choroby również spoczynkową. Pacjenci z ciężką postacią choroby skarżą się na łatwe męczenie się, utratę łaknienia, chudnięcie oraz pogorszenie nastroju.

W przebiegu AATD może również dojść do rozstrzenia oskrzeli, czyli nieodwracalnego poszerzenia światła oskrzeli na skutek uszkodzenia ich ściany. Głównym objawem tego stanu klinicznego jest przewlekły kaszel z wykrztuszaniem dużej ilości, najczęściej ropnej, plwociny, któremu może towarzyszyć duszność wysiłkowa, świszczący oddech, krwioplucie, zakażenia dolnych dróg oddechowych, stan podgorączkowy i cuchnący oddech. Ponadto, u chorych na AATD może występować astma z utrwaloną obturacją oskrzeli, nawracająca odma opłucnowa, zapalenie naczyń, zwykle w postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń.

[Źródła: Popławska 2013, ELF 2013, Szczeklik 2016]

Diagnostyka

Pełna diagnostyka laboratoryjna AATD polega na ocenie stężenia białka AAT w surowicy oraz analizie fenotypu i/lub genotypu. Wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc z 2016 r. w celu postawienia diagnozy AATD należy potwierdzić rozpoznanie za pomocą co najmniej dwóch metod:

- pomiar stężenia AAT w surowicy + fenotypowanie AAT,
- pomiar stężenia AAT w surowicy + genotypowanie,
- fenotypowanie AAT + genotypowanie.

W przypadku podejrzenia występowania nietypowego wariantu mutacji genu kodującego AAT, powinno się przeprowadzić sekwencjonowanie DNA.

Metodą z wyboru pomiaru stężenia AAT w surowicy krwi jest immunonefelometria, charakteryzująca się wysoką czułością oznaczeń. Prawidłowy poziom AAT wynosi 20 – 39 μM , co odpowiada wartości 83 – 220 mg/dl. Ze względu na fakt, że AAT należy do grupy białek ostrej fazy, jego stężenie może szybko narastać w przebiegu odpowiedzi zapalnej. Ponadto, stężenie AAT jest wyższe u kobiet ciężarnych oraz przyjmujących doustną antykoncepcję. Dlatego, w ramach diagnostyki, rekomendowane jest jednocześnie oznaczenie poziomu białka ostrej fazy (CRP). Wskazaniem do diagnostyki na poziomie molekularnym jest stężenie AAT \leq 100 mg/dl, natomiast w przypadku osób z AAT utrzymującym się na poziomie 90 – 130 mg/dl (12 – 35 μM), należy rozważyć dalszą diagnostykę, zwłaszcza, jeśli występuje u nich choroba układu oddechowego lub wątroby.

Fenotypowanie białka AAT wykonuje się metodą ogniskowania izoelektrycznego w gradiencie pH na żelu poliakrylamidowym, co pozwala na zróżnicowanie wszystkich wariantów białka AAT, poza wariantami typu *null*. Najpowszechniejsze metody genotypowania opierają się na technice PCR i umożliwiają identyfikację jedynie dwóch najczęściej występujących mutacji: PI*Z i PI*S.

[Źródła: PTCP-PTPD-PTGHiZD 2016]

Leczenie i cele leczenia

Jedyną formą leczenia specyficznego dla AATD jest terapia substytucyjna w postaci dożylnych wlewów AAT wyizolowanego od zdrowych osób. Terapia w przypadku objawów płucnych polega na leczeniu poszczególnych prezentacji choroby, np. POChP. Jednak ze względu na ryzyko nagłego postępu choroby, duży nacisk kładzie się na optymalizację leczenia i wybór odpowiednich leków, w tym intensywną terapię zaostrzeń oraz obserwację pacjentów.

Dużą rolę w postępowaniu w AATD odgrywa profilaktyka chorób płuc, której głównym elementem jest niepalenie tytoniu, zarówno czynne, jak i bierne oraz unikanie miejsc o wysokim zanieczyszczeniu powietrza. Ponadto należy zapobiegać zakażeniom bakteryjnym i wirusowym, stosować zbilansowaną dietę, bogatą w białko i witaminy oraz wykonywać ćwiczenia oddechowe. Wśród metod leczenia upośledzenia czynności płuc, stosowanych również w AATD można wyróżnić:

- wziewne środki rozkurczające:
 - β_2 -mimetyki długo działające – LABA: formoterol, salmeterol, indakaterol,
 - β_2 -mimetyki krótko działające – SABA: fenoterol, salbutamol,
 - leki antycholinergiczne długo działające – LAMA: tiotropium, bromek glikopirionium, bromek umeklidynium, bromek akolidynium,
 - leki antycholinergiczne krótko działające – SAMA: bromek ipratropium,
- kortykosteroidy,
- bierną tlenoterapię,
- rehabilitację oddechową,
- leczenie chirurgiczne: transplantacja, zmniejszenie objętości płuc.

[Źródła: ELS 2013, Szczeklik 2013, PTCP-PTPD-PTGHiZD 2016]

Przebieg naturalny i rokowanie

Klasyczna postać rozedmy płuc, będąca następstwem palenia tytoniu, daje objawy w 6. – 8. dekadzie życia. Wśród pacjentów z AATD do rozwoju rozedmy płuc dochodzi ok. 4. – 5. dekady życia, natomiast w dzieciństwie

u chorych tych często występują schorzenia wątroby. W badaniu Campos 2005, na podstawie danych pacjentów zdiagnozowanych w latach 1968 – 2003 w USA wykazano, że wiek postawienia diagnozy AATD z biegiem czasu staje się wyższy, natomiast średnia wynosi 45,5 lat. Czynnikiem wpływającym na szybszy rozwój choroby jest palenie tytoniu.

Badanie dotyczące śmiertelności chorych homozygot PI^*ZZ Tanash 2010 przeprowadzone w populacji szwedzkiej wykazało, że standaryzowany współczynnik umieralności chorych z płucną prezentacją AATD w postaci choroby układu oddechowego lub objawów nieprawidłowości ze strony układu oddechowego, w tym powtarzających się infekcji, wynosi 4,70 względem populacji ogólnej. Wśród tej grupy można wyróżnić chorych palących tytoń ze współczynnikiem 4,80 oraz nigdy nie palących: 2,80.

[Źródło: Lee 2002, Campos 2005, Tanash 2010]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej


W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem zgodnym z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0).

Jednocześnie zwrócono się z prośbą do NFZ o przekazanie danych dotyczących pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E.88.0 według ICD-10 z wyszczególnieniem: wieku pacjentów, świadczeń opieki zdrowotnej realizowanych na rzecz tych pacjentów, informacji o współistniejącym rozpoznaniu J43 (rozedma płuc) oraz J44 (inna przewlekła zaporowa choroba płuc) oraz liczby zrefundowanych u ww. pacjentów produktów leczniczych stosowanych w POChP.

Szczegółowe opinie ekspertów przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<p>Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc</p> <p>Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu</p>	<p><i>Dotychczas nie ma pełnego rejestru chorych w Polsce. Szacunkowe dane na temat częstości niedoboru A1-PI są nieliczne. Większość analiz dotyczy osób dorosłych i została wykonana w relatywnie niedużych grupach, łącznie obejmujących 2653 osoby. Częstość występowania allelu PI^*S i PI^*Z na podstawie analizy dostępnych danych wynosi odpowiednio 14,5/1000 oraz 10,9/1000. Pozwala to oszacować częstość fenotypu PI^*ZZ na 1/9110. W polskiej populacji, liczącej 38 milionów, można więc oczekiwać około 4189 osób z opisywanym fenotypem. Ostatnio przeprowadzono badania przesiewowe w populacji 5000 noworodków z Warszawy i Mazowsza. Wstępne wyniki pochodzące z genotypowania w grupie 658 dzieci wskazują na wyższą częstość</i></p>	<p><i>Przewiduje się, że roczny wzrost liczby nowych przypadków rozpoznań ciężkiego wrodzonego niedoboru A1-PI będzie wynosił 15-20 chorych.</i></p>	<p><i>Brak odpowiedzi.</i></p>	<p><i>Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Popławska B, Borszewska-Kornacka M. Estimate of prevalence of main deficiency alleles of alpha-1 antitrypsin gene in population of the Mazovia Province — initial results of screening of neonates. <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> 2012; 80: 450–453.</i></p> <p><i>Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Śliwiński P, Wajda B, Czajkowska-Malinowska M. The national alpha-1 antitrypsin deficiency registry in Poland. <i>COPD</i> 2015; 12 (supl. 1): 22–26.</i></p> <p><i>Kaczor MP, Sanak M, Libura-Twardowska M, Szczeklik A. The prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. <i>Respir Med</i> 2007; 101: 2520–2525.</i></p>

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	występowania głównego genotypu deficytowego PI*ZZ 1/5345, co odpowiadałoby szacunkowej liczbie około 7000 osób z ciężkim niedoborem (PI*ZZ) w Polsce. Ww. dane nie uwzględniają pozostałych kryteriów włączenia do programu takich, jak rozedma, obturacja oskrzeli w określonym zakresie spirometrycznym (FEV1). Uwzględnianie tych kryteriów znacząco ograniczy liczbę potencjalnych pacjentów w programie.			
	4 200 osób z istotnym klinicznie niedoborem, oszacowane na podstawie częstości mutacji niedoborowych. Po 40. roku życia 65% tych osób ma objawy przewlekłej choroby płuc – potencjalnie 1300 chorych.	35 urodzeń osób z istotnym klinicznie niedoborem, 10 osób rozwinie objawy płucne po 40. latach życia.	110 I rok - 60 II rok - 30 III rok – 20	Kaczor MP, Sanak M, Libura-Twardowska M, Szczeklik A. The prevalence of alfa-1 antitripsin deficiency in a representative population sample in Poland. <i>Respir Med.</i> 2007; 101:2520-5., GUS 2016.,m obserwacje własne.


Dane przekazane przez NFZ pismem z dnia 27 kwietnia 2017 r. pozwalają jedynie na określenie liczby pacjentów z rozpoznaniem E.88 (Inne określone zaburzenia metaboliczne) w latach 2015 i 2016.

Tabela 7 Liczba pacjentów z rozpoznaniem E88 w latach 2015–2016

Rok	Liczba pacjentów
2015	390
2016	407

Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej

Prof. Batura-Gabryel wskazała na podstawie publikacji, iż szacowana liczebność populacji z ciężkim AATD wynosi od 4189 do 7000 osób (genotyp PI*ZZ) w Polsce. Ekspert zaznaczyła jednocześnie, iż dane te nie uwzględniają pozostałych kryteriów włączenia do programu, co znacząco ograniczy liczbę pacjentów w programie.

Zdaniem  liczba pacjentów w ciągu trzech lat refundacji wyniesie łącznie 110 osób.

Należy zaznaczyć, iż dane otrzymane od NFZ nie pozwalają na określenie liczebności populacji pacjentów z niedoborem alfa-1 antytrypsyny, ze względu na fakt, iż powyższe rozpoznanie ICD-10 może obejmować również inne choroby.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych analitycy Agencji przeszukali następujące źródła:

- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>

- <http://www.prescrire.org/>
- www.english.prescrire.org
- <http://kce.fgov.be>
- www.guideline.gov
- <http://www.nzgg.org.nz/>
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- www.tripdatabase.com
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- www.ean.org
- www.tripdatabase.com
- Strony internetowe polskich i zagranicznych stowarzyszeń i organizacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.05.2017 r. W jego wyniku odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej 7 organizacji, w tym 5 wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z niedoborem alfa-1 antytrypsyny: PTChP/PPTD/PTGHIŻD 2016, MSACAF 2016, CTS 2012, BTS 2009, SEPAR 2006 oraz 2 wytyczne dotyczące leczenia POChP: GOLD 2016, NICE 2010.

W wytycznych wskazuje się, iż leczenie pacjentów z POChP i niedoborem alfa-1 antytrypsyny powinno obejmować terapie standardowo stosowane u pacjentów z POChP. Tlenoterapia zalecana jest pacjentom kwalifikującym się do tego typu leczenia. Wśród form terapii wymieniany jest również przeszczep płuc. W wytycznych MSACAF 2016 nie są natomiast rekomendowane operacje zmniejszenia płuc w analizowanej grupie pacjentów (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).

We wszystkich wytycznych oprócz NICE 2010 wskazywana jest możliwość prowadzenia terapii augmentacyjnej u pacjentów z AATD (NICE uznaje, że terapia augmentacyjna AAT nie jest rekomendowana u pacjentów z niedoborem AAT). Rekomendacje nie są do końca spójne w zakresie wymaganego poziomu FEV1 kwalifikującego do terapii. W polskich wytycznych PTChP/PPTD/PTGHIŻD 2016 oraz MSACAF 2016, BTS 2009 terapia dożylna ludzkim inhibitorem alfa-1 antytrypsyny rekomendowana jest u pacjentów, u których FEV1 po podaniu leków rozkurczających oskrzela wynosi 30-65% przewidywanego (warto przy tym zauważyć, że wnioskowany poziom FEV1, przy którym należy prowadzić terapię jest w nieco innym zakresie, tj. 35-60%). W wytycznych kanadyjskich CTS 2012 zakres FEV1 kwalifikujący do leczenia jest szerszy i wynosi 25-80% przewidywanego. Hiszpańskie wytyczne (SEPAR 2006) jako kryteria rozpoczęcia terapii augmentacyjnej wymieniają natomiast objawową rozedmę płuc i FEV1/FVC <70% i FEV1 <80%. W wytycznych MSACAF 2016 jako wskazanie do terapii u pacjentów z AATD wymienia się również FEV1 niższy niż 30% przewidywanego (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody) oraz martwicze zapalenie płuc (silna rekomendacja, niskiej jakości dowody).

Polskie wytyczne wskazują również, iż dożylny AAT może być stosowany u pacjentów z wyższym FEV1 niż 65%, u których roczny spadek FEV1 \geq 50mL/rok. Natomiast belgijskie wytyczne (BTS 2009) wskazują, iż spadek FEV1 powinien być u tych pacjentów gwałtowny (120 mL/rok). W wytycznych GOLD 2016 jako grupę docelową dla terapii wskazuje się młodych pacjentów z rozedmą płuc, jednakże źródłem dowodów dla rekomendacji są nierandomizowane, niekontrolowane badania kliniczne i badania obserwacyjne, dlatego wskazano, iż poziom dowodów jest na poziomie C.

W dokumencie CTS 2012 jako korzyści ze stosowania terapii augmentacyjnej wymieniany jest wpływ na śmiertelność, jednakże jakość dowodów i siła rekomendacji są niskie. Natomiast w polskich wytycznych zwrócono uwagę, iż brak jest dowodów na to, że terapia AAT istotnie wpływa na śmiertelność i oczekiwany czas życia pacjentów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTChP/PTPD, PTGHiZD 2016 (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, Polskie Towarzystwo Pneumologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci) (Polska)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą standardów diagnozy i opieki nad pacjentami z dziedzicznym niedoborem alfa-1 antytrypsyny <u>Objawowe leczenie stabilnej choroby płuc</u> Do podstawowych metod leczenia przewlekłej choroby płuc, w szczególności Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (POChP), do której dochodzi w wyniku dziedzicznego niedoboru alfa-1 antytrypsyny należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ściśle stosowanie się do zaleceń dotyczących zakazu czynnego i biernego palenia; – unikanie wdychania substancji drażniących (w miejscu pracy i w domu); – zapobieganie i intensywne leczenie zakażeń układu oddechowego; rekomendowane jest wykonywanie szczepień przeciwko grypie i pneumokokom; – wczesne rozpoczęcie leczenia bronchodylatacyjnego w przypadku wystąpienia objawów obturacji dróg oddechowych – wczesne rozpoczęcie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela w przypadku występowania objawów obturacji dróg oddechowych; – rehabilitacja ogólna i oddechowa, rekomendowane jest przygotowanie dla pacjenta programu ćwiczeń; – zalecenia dietetyczne, utrzymanie optymalnej masy ciała; – domowa tlenoterapia, zgodnie z ogólnie przyjętymi wskazaniami; – przeszczepienie płuc, zgodnie z ogólnie przyjętymi wskazaniami. <p><u>Terapia ludzkim inhibitorem alfa-1 antytrypsyny (AAT):</u> Jedyną swoistą metodą leczenia ciężkiego niedoboru AAT jest jego dożylna substytucja, z zastosowaniem białka uzyskanego z surowicy zdrowych osób. Terapia ta została zaakceptowana przez odpowiednie europejskie i amerykańskie instytucje z trzech powodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – udowodnionej skuteczności biochemicznej dożylnych produktów AAT, które pozwalają na uzyskanie stałego wzrostu poziomu AAT w surowicy powyżej stężenia uznawanego za ochronny dla płuc (> 11 µM lub > 50 mg/dL – ocenione metodą nefelometryczną); – bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane podczas leczenia występują ze zblizoną częstotliwością do obserwowanej w przypadku podawania placebo (27% vs. 31%), przy zastosowaniu ogólnie przyjętych procedur dla podań dożylnych leków oraz przy uwzględnieniu przeciwwskazań do terapii; – brak jest innych swoistych metod leczenia niedoborów AAT. <p>Terapia dawką 60mg/kg mc./tydz. jest rekomendowana dla pacjentów z ciężkim dziedzicznym AATD, rozedmą płuc i stężeniem AAT w surowicy ≤ 11 µmol/L, którzy spełniają następujące kryteria spirometryczne: FEV1 po podaniu leków rozszerzających oskrzela wynoszący 30-65% przewidywanego, przewidywany lub roczny spadek FEV1 ≥ 50mL/rok. Terapia jest stosowana dożywno. Palenie stanowi czynnik wykluczający pacjenta z terapii substytucyjnej.</p> <p>W wytycznych wskazano, iż istnieją ograniczone dowody dotyczące terapii substytucyjnej AAT. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż prowadzenie badań klinicznych w tej grupie pacjentów jest utrudnione ze względu na małą liczebność tej populacji. Ponadto brak jest wystarczająco wrażliwych biomarkerów, które pozwoliłyby w wiarygodny sposób monitorować dynamikę progresji rozedmy płuc i POChP, które mogłyby jednocześnie stanowić odpowiedni punkt końcowy dla przeprowadzanych badań.</p> <p>Badania obserwacyjne wskazują, iż u pacjentów z umiarkowanymi lub bardzo ciężkimi zmianami obturacyjnymi (FEV1 – 31-65% przewidywanego) dożylna substytucja AAT spowalnia pogorszenie funkcji płuc ocenianej w spirometrii. Brak jest dowodów na to, że terapia AAT istotnie wpływa na śmiertelność i oczekiwany czas trwania życia pacjentów z AAT.</p> <p>Optymalnym sposobem postępowania z pacjentami jest dążenie do jak najwcześniejszej diagnozy i wczesne wdrożenie odpowiedniej terapii, uwzględniającej terapię augmentacyjną.</p> <p>Nie wykazano istotnego wpływu suplementacji AAT u pacjentów z łagodną i bardzo ciężką (FEV1 < 30% przewidywanego) obturacją dróg oddechowych.</p> <p>Wysokie koszty i konieczność cotygodniowego podania dożylnego stanowią istotne czynniki ograniczające możliwość długotrwałego podawania leku.</p> <p>Dotychczas nie potwierdzono efektywności innych form leczenia (podawanie leków w postaci wziewnej, farmakologiczne wspomaganie wydzielania AAT przez wątrobę, podawanie innych inhibitorów elastazy granulocytarnej).</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów – brak informacji.</i></p>
<p>GOLD 2016 (Międzynarodowe)</p>	<p>Rekomendacje przedstawiają globalną strategię diagnostyki, leczenia i profilaktyki POChP Wytyczne wymieniają możliwość stosowania terapii augmentacyjnej u chorych z AATD</p> <p>W wytycznych zaznaczono, iż dotychczas w żadnym badaniu klinicznym dostępne leki stosowane w POChP nie wykazały wpływu na długofalowe zmiany funkcji płuc, ocenianej jako pierwszo- lub drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W początkowym leczeniu stabilnej POChP wytyczne wymieniają produkty farmaceutyczne przedstawione w tabeli poniżej.</p> <p>Rodzaj terapii powinien zależeć od dostępności leków oraz odpowiedzi na leczenie.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	Leczenie stabilnej postaci POChP			
	Kategoria POChP*	Rekomendowany wybór	Alternatywny wybór	Inne możliwe opcje[^]
	A	Doraźnie: ▪ SABA ▪ SAMA	▪ LABA ▪ LAMA ▪ SABA i SAMA	▪ Teofilina
	B	▪ LABA ▪ LAMA	▪ LAMA i LABA	▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
	C	▪ wGKS + LABA ▪ LAMA	▪ LABA i LAMA ▪ LAMA i PDE4-inh ▪ LABA i PDE4-inh	▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
D	▪ wGKS + LABA i/lub LAMA	▪ wGKS+LABA i LAMA ▪ wGKS+LABA i PDE4-inh ▪ LAMA i LABA ▪ LAMA i PDE4-inh	▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina ▪ Karbocysteina ▪ N-acetylocysteina	
[^] Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny				
* kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby; kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby; kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby; kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby.				
<u>Terapia substytucyjna AAT</u>				
Młodzi pacjenci z ciężkim, dziedzicznym AATD i rozedmą mogą być kandydatami do terapii substytucyjnej AAT (Kategoria dowodu C). Jakkolwiek terapia ta jest bardzo kosztowna, nie jest dostępna w większości krajów i nie jest rekomendowana u pacjentów z POChP niezwiązaną z AATD.				
<u>Metody nefarmakologiczne leczenia POChP</u>				
Jako nefarmakologiczne metody leczenia wytyczne wymieniają rehabilitację, rezygnację z palenia, wsparcie dietetyczne.				
<u>Inne metody terapii POChP</u>				
Jako inne metody terapii w wytycznych wymieniana jest tlenoterapia, leczenie chirurgiczne (operacja zmniejszania objętości płuc, przeszczepienie płuc, usunięcie pęcherza rozedmowego).				
Kategoria dowodu C: źródło dowodu – nierandomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne				
Źródło finansowania: brak informacji.				
Konflikt interesów – brak informacji.				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>MSACAF 2016** (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia niedoboru alfa-1 antytrypsyny u osób dorosłych</p> <p><u>Leczenie choroby płuc u pacjentów z AATD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Należy podjąć wszelkie starania w celu ochrony przed ekspozycją na dym tytoniowy, natomiast u pacjentów palących należy wprowadzić terapie ułatwiające zaprzestanie palenia (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody). – Operacje zmniejszenia płuc nie są rekomendowane u pacjentów z POChP związanym z AATD (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości). <p><u>Dożylna terapia substytucyjna w AATD jest rekomendowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dla pacjentów z FEV1 stanowiącym 30-65% przewidywanego (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody), – dla pacjentów z FEV1 niższym niż 30% przewidywanego (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody), – dla pacjentów z martwiczym zapaleniem płuc (silna rekomendacja, niskiej jakości dowody). <p>W przypadku pacjentów z chorobą płuc związaną z AATD i FEV1 wyższym niż 65% przewidywanego wytyczne rekomendują przedyskutowanie z każdym pacjentem indywidualnie możliwość rozpoczęcia terapii. Należy wskazać potencjalne korzyści z redukcji pogorszenia funkcji płuc, wziąć pod uwagę koszty terapii i brak dowodów na to, że korzyści istnieją (silna rekomendacja, niskiej jakości dowody).</p> <p><u>Inne rekomendacje dotyczące terapii substytucyjnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wyższe dawki niż zatwierdzone przez FDA nie są rekomendowane (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody), – dożylna terapia substytucyjna nie jest rekomendowana dla pacjentów z chorobą płuc, którzy kontynuują palenie (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody), – monitorowanie poziomu AAT we krwi w celu oceny adekwatności stosowanej dawki AAT nie jest rekomendowane (silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody), – wytyczne nie rekomendują stosowania dożylnych terapii AAT u pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli bez obturacji dróg oddechowych (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody), – dożylna terapia AAT nie jest rekomendowana dla pacjentów po przeszczepie wątroby (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody), – dożylna terapia nie jest rekomendowana u pacjentów z genotypem MZ. <p><i>Źródło finansowania: Alpha-1 Foundation</i> <i>Konflikt interesów – autorzy zgłosili konflikty interesów</i></p>
<p>CTS 2012 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne dotyczą ukierunkowanych testów diagnostycznych i terapii substytucyjnej u pacjentów z alfa-1 antytrypsyną</p> <p>W wytycznych zasugerowano, iż terapia substytucyjna AAT może zostać rozważona u pacjentów niepalących lub byłych palaczy z POChP (FEV1 25%-80% przewidywanego), związaną z rozedmą płuc i udokumentowanym niedoborem AAT (poziom $\leq 11 \mu\text{mol/L}$), którzy przyjmują optymalną farmakoterapię i terapię niefarmakologiczną (kompleksowe leczenie każdego przypadku i rehabilitacja oddechowa), ze względu na korzyści obserwowane w zakresie gęstości mięszu płuc ocenianej w TK (poziom rekomendacji: 2B*) i śmiertelności (poziom rekomendacji 2C*).</p> <p><i>Źródło finansowania: CTS otrzymuje granty z Canadian Institutes of Health Research, AstraZeneca Canada, Boehringer Ingelheim Canada, GlaxoSmithKline, Pfizer, Talecris</i> <i>Konflikt interesów – autorzy zgłosili konflikty interesów</i></p>
<p>NICE 2010 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia POChP</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowanym AATD powinni zostać skierowani do specjalistycznego ośrodka, w którym zostaną przedyskutowane dostępne sposoby leczenia.</p> <p>Terapia augmentacyjna AAT nie jest rekomendowana u pacjentów z niedoborem AAT.</p> <p><i>Źródło finansowania: NICE</i> <i>Konflikt interesów – brak informacji.</i></p>
<p>BTS 2009 (Belgia)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z niedoborem alfa-1 antytrypsyny</p> <p>Pacjenci z ciężkim niedoborem AAT powinni zostać poinformowani o naturalnym przebiegu choroby i konieczności zaprzestania palenia. Leczenie AATD powinno skupiać się na leczeniu POChP zgodnie z wytycznymi GOLD i agresywnym leczeniu zakażeń płuc. Leczenie powinno obejmować szczepienie przeciw grypie, wirusowemu zakażeniu wątroby typu A i B, a także coroczne wizyty oceniające funkcję płuc wraz z badaniem obrazowym, wykonanie prób wątrobowych, ECHO wątroby i badanie poziomu α-fetoproteiny.</p> <p>Terapia augmentacyjna powinna zostać rozważona u pacjentów niepalących lub byłych palaczy, u których poziom AAT jest niższy niż 50 mg/dL (fenotypy: PI*ZZ, PI*Z-null, PI*null-null i niektórych pacjentów P*SZ) oraz u których występuje umiarkowana lub ciężka obturacja (FEV1 pomiędzy 30-65% przewidywanego) lub u pacjentów z FEV1 > 65% przewidywanego i gwałtownym spadkiem FEV1 (120mL/rok). Pacjenci z bardzo słabą funkcją płuc (FEV1 < 30%), u których rozpoczęto już leczenie, powinni kontynuować terapię.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów – brak informacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SEPAR 2006 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia niedoboru alfa-1 antytrypsyny</p> <p>Leczenie pacjentów z rozedmą związaną z niedoborem AAT powinno obejmować takie same działania farmakologiczne i nefarmakologiczne, jakie są podejmowane w leczeniu pacjentów z POChP bez niedoboru AAT. Pacjenci ci powinni otrzymywać wziewne leki rozszerzające oskrzela oraz w przypadku wskazań, kortykosteroidy wziewne. Wskazane są coroczne szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom.</p> <p>Występowanie zaostrzeń jest charakterystyczne dla pacjentów z AATD. Z tego powodu powinny one być leczone energicznie poprzez zwiększenie dawek wziewnych leków rozszerzających oskrzela i krótkotrwałe podawanie doustnych kortykosteroidów. W przypadku wystąpienia charakterystycznej płwociny pacjentom należy podać antybiotyki.</p> <p>Tlenoterapia powinna zostać rozważona w przypadku gdy pacjent spełnia kryteria włączenia do tej formy leczenia. Przeszczepienie płuc stanowi opcję leczenia, która może zostać zaproponowana pacjentom z ciężką niewydolnością płuc.</p> <p><u>Kryteria leczenia</u></p> <p>Terapia augmentacyjna AAT jest wskazana jedynie u pacjentów z rozedmą wynkającą z niedoboru AAT i powinna być przepisywana jedynie pacjentom z ciężkim niedoborem AAT i fenotypem PiZZ lub innym rzadkim wariantem genetycznym i potwierdzoną rozedmą płuc. U pacjentów zdiagnozowanych w ramach badań skринingowych przeprowadzanych w rodzinach osób chorych, u których rozpoznanie nie zostało postawione w związku z istniejącymi objawami, leczenie można rozpocząć w przypadku stwierdzenia przyspieszonej utraty funkcji płuc w okresie przynajmniej 1 roku. Terapia augmentacyjna nie jest wskazana dla pacjentów będących heterozygotami PiMZ i PiSZ.</p> <p><u>Kryteria rozpoczęcia terapii augmentacyjnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek > 18 lat, - niedobór alfa-1 antytrypsyny, objawiający się stężeniem AAT w surowicy <35%, - fenotyp PiZZ lub inny rzadki fenotyp, - pacjenci niepalący – przynajmniej od 6 miesięcy, - objawowa rozedma płuc i FEV1/FVC <70% i FEV1 <80%, - wykluczony niedobór IgA, - zgoda pacjenta na leczenie w ramach dziennej hospitalizacji. <p><u>Badania wymagane przed włączeniem terapii augmentacyjnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom immunoglobulin, - ocena funkcji płuc, - tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, - kompletna analiza funkcji wątroby. <p><u>Rekomendowane dawki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 120 mg/kg/14 dni, - 180 mg/kg/21 dni, - 60 mg/kg/7 dni (dawka rekomendowana przez producenta), - 50 mg/kg/7 dni. <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów – brak informacji.</i></p>

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, AAT – alfa-1 antytrypsyna, AATD - niedobór alfa-1 antytrypsyny (ang. *alpha-1-antitrypsin deficiency*, GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, MSACAF – Medical and Scientific Advisory Committee of the Alpha-1 Foundation, CTS – Canadian Thoracic Society, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, BTS – Belgian Thoracic Society, SEPAR – Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery, LABA – β_2 -mimetyki długo działające, SABA – β_2 -mimetyki krótko działające, LAMA – leki antycholinergiczne długo działające, SAMA – leki antycholinergiczne krótko działające, wGKS – wziewne kortykosteroidy, PDE4 – fosfodiesteraza typu 4

*siłę rekomendacji zamieszczono w rozdziale Załączniki

**W APD wnioskodawcy wskazano, iż powyższe rekomendacje zostały opracowane przez American Thoracic Society European Respiratory Society. Tymczasem wytyczne te zostały przygotowane komitet doradczy fundacji Alpha-1 Foundation.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia pracy nad niniejszą analizą Agencja otrzymała opinie 2 ekspertów klinicznych.

Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wśród technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu eksperci wymieniają działania profilaktyczne, tj. profilaktyka ostrych i przewlekłych chorób układu oddechowego, zakaz


palenia czynnego i biernego tytoniu, zapobieganie zanieczyszczeniom powietrza, stosowanie szczepień ochronnych, a także leki rozszerzające oskrzela, rzadziej leki wykrztuśne oraz kortykosteroidy wziewne.

Według ekspertów leczenie przyczynowe dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu nie jest dostępne, dlatego nie można stwierdzić, która technologia zostanie zastąpiona przez lek Prolastin. [REDACTED] stwierdził, że objęcie leku Prolastin refundacją przyczyni się do zmniejszenia zapotrzebowania na leczenie objawowe oraz przeszczepy płuc – ze względu na zmniejszenie częstości schyłkowej niewydolności oddechowej.

Najtańszą technologią stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu wymienianą przez eksperta jest zaprzestanie palenia tytoniu.

Jako najskuteczniejszą technologię medyczną Prof. Batura-Gabryel wymieniła suplementację A1-PI w połączeniu z działaniami profilaktycznymi, natomiast [REDACTED] zwrócił uwagę, że żadna z obecnie refundowanych technologii nie może zostać uznana za najskuteczniejszą.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu przy uwzględnieniu linii leczenia	Technologia medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w danym wskazaniu	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu</p>	<p><i>Działania profilaktyczne, brak aktywnej formy terapii (profilaktyka ostrych i przewlekłych chorób układu oddechowego, rygorystyczny zakaz palenia czynnego i biernego tytoniu, zapobieganiu zanieczyszczeniom powietrza w środowisku pracy i w domu, stosowanie szczepień ochronnych).</i></p>	<p><i>Obecnie brak aktywnego leczenia, w związku z tym wnioskowana terapia zostanie dodana do działań profilaktycznych.</i></p>	<p><i>Brak w Polsce innych technologii niż wnioskowane.</i></p>	<p><i>Suplementacja A1 – PI w połączeniu z działaniami profilaktycznymi wymienionymi w kolumnie pierwszej.</i></p>	<p><i>Jedyną swoistą metodą leczenia ciężkiego wrodzonego niedoboru A1-PI jest dożylna suplementacja A1-PI, za pomocą białka otrzymywanego z osocza osób zdrowych.</i></p>
	<p><i>Zaprzestanie palenia tytoniu – 100% pacjentów, leki rozszerzające oskrzela (betamimetyki) – 80% pacjentów, leki wykrztuśne – 10% pacjentów oraz w okresie zaostrzeń, kortykosteroidy wziewne – 10% pacjentów oraz w okresie zaostrzeń.</i></p>	<p><i>Brak przyczynowego leczenia choroby, które wnioskowana technologia mogłaby zastąpić. Oczekiwane jest zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie objawowe oraz częstości schyłkowej niewydolności oddechowej ze wskazaniem do przeszczepienia narządu.</i></p>	<p><i>Zaprzestanie palenia tytoniu.</i></p>	<p><i>Żadna z wymienionych w kolumnie pierwszej technologii nie może być uznana za najskuteczniejszą.</i></p>	<p><i>1. Leczenie objawowe w okresie stabilnym choroby: zakaz palenia tytoniu, unikanie narażenia środowiskowego na substancje drażniące wziewne, szczepienia ochronne przeciwko grypie i pneumokokom, leki rozszerzające oskrzela, rehabilitacja oddechowa, domowe leczenie tlenem, przeszczepienie płuc w schyłkowej niewydolności oddechowej.</i></p> <p><i>2. Leczenie suplementacyjne alfa-1 antytrypsyną ludzką, jako jedyne efektywne leczenie przyczynowe choroby.</i></p> <p><i>3. Leczenie suplementacyjne cotygodniowymi podaniami dożylnymi alfa-1 antytrypsyny ludzkiej, w dawce 60 mg/kg masy ciała u chorych z ciężkim niedoborem (AAT1 < 11 mikromol/L), obecną rozedmą (FEV1 35%-65%). Palenie tytoniu wyklucza efektywność leczenia.</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017, poz. 51), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są jedynie leki stosowane w leczeniu objawowym we wnioskowanym wskazaniu. Są to interwencje wskazane w leczeniu POChP i należą do nich: β_2 -mimetyki długo działające (LABA), β_2 -mimetyki krótko działające (SABA), leki antycholinergiczne długo działające (LAMA), leki antycholinergiczne krótko działające (SAMA), wziewne kortykosteroidy, teofilina, leki przeciwleukotrienowe.

Tabela 10 Substancje czynne refundowane w leczeniu POChP

Substancja czynna	UCZ (min – max)	CD (min – max)	WLF	Poziom odpłatności	WDŚ (min – max)
197.1: Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu					
Fenoterolum	20,30	25,29	16,68	ryczałt	12,17
Salbutamolium	8,75 – 37,30	12,46 – 44,37	12,46 – 25,02	ryczałt	3,20 – 24,68
197.2: Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego					
Salbutamolium	4,86	7,13	7,13	ryczałt	3,20
198.0: Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe					
Formoterolum	32,83 – 144,14	40,75 – 167,42	28,62 – 167,42	ryczałt	3,20 – 15,61
Indacaterolum	97,98	112,43 – 116,43	57,24 – 114,47	30%	36,30 – 72,36
Salmeterolum	49,03 – 97,2	61,03 – 115,61	57,24 – 114,47	ryczałt	6,99 – 22,87
199.1: Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach					
Budesonidum + Formoterolum	62,87	75,53	58,58	ryczałt	20,15
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	63,72 – 83,58	78,10 – 98,95	78,10	ryczałt	3,20 – 24,05
199.2: Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach					
Beclometasonum + Formoterolum	162,00	186,25	176,04	ryczałt	15,01
Budesonidum + Formoterolum	54,24 – 108,48	66,55 – 127,50	58,68 – 117,36	ryczałt	11,07 – 21,70
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	77,76 – 107,84	94,40 – 125,98	94,40 – 97,80	ryczałt	3,20 – 31,38
199.3: Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach					
Budesonidum + Formoterolum	94,09 – 110,40	112,23 – 129,36	112,21	ryczałt	3,22 – 20,35
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	90,72 – 155,15	108,70 – 176,35	108,70 – 112,21	ryczałt	3,20 – 67,34
200.1: Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole					
Beclometasonum	29,05 – 75,06	37,11 – 94,16	30,55 – 94,16	ryczałt	6,67 – 17,72
Budesonidum	15,55 – 63,72	21,12 – 76,89	18,33 – 61,09	ryczałt	5,99 – 23,49
Ciclesonidum	44,23 – 125,28	53,87 – 146,62	36,66 – 146,62	ryczałt	9,94 – 37,04
Fluticasonum	18,90 – 122,26	21,99 – 142,35	6,11 – 122,18	ryczałt	14,18 – 72,64
Mometasonum	81,00	96,13	73,31	ryczałt	29,22

Substancja czynna	UCZ (min – max)	CD (min – max)	WLF	Poziom odpłatności	WDŚ (min – max)
200.2: Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach					
Budesonidum	52,49 – 64,13	65,12 – 77,35	65,12	ryczałt	3,20 – 15,43
200.3: Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach					
Budesonidum	45,90 – 57,34	57,52 – 69,53	57,52	ryczałt	3,20 – 15,21
Fluticasonum	29,94	37,55	28,76	ryczałt	11,99
200.4: Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach					
Budesonidum	65,77 – 81,42	80,53 – 96,96	80,53 – 81,16	ryczałt	3,20 – 19,00
Budesonidum	66,37	81,16	81,16	30%	24,35
Fluticasonum	72,71	87,82	81,16	ryczałt	9,86
201.1: Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu					
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	18,36	22,01	9,67	ryczałt	15,54
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	24,84	30,55	19,33	30%	17,02
Ipratropii bromidum	11,61 – 14,16	14,92 – 19,34	9,67 – 19,33	ryczałt	3,56 – 8,45
201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe					
Glycopyrronii bromidum	109,90	128,62	107,59	30%	53,31
Tiotropii bromidum	89,88 – 125,19	107,59 – 144,67	107,59	30%	32,28 – 69,36
Tiotropii bromidum	89,88 – 125,19	107,59 – 144,67	107,59	ryczałt	3,20 – 40,28
Umeclidinii bromidum	110,16	128,89	107,59	30%	53,58
201.3: Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu					
Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum	178,20	204,29	204,29	30%	61,29
Olodaterolum + Tiotropii bromidum	173,99	199,87	199,87	30%	59,96
Umeclidinii bromidum + Vilanterolum	178,39	204,5	204,29	30%	61,50
203.0: Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu					
Theophyllinum	5,18 – 8,51	7,21 – 12,09	4,80 – 12,00	ryczałt	4,00 – 6,60
204.0: Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych					
Montelukastum	16,52 – 38,66	22,34 – 48,72	22,34 – 48,26	30%	6,70 – 14,94

UCZ – urzędowa cena zbytu, DDD, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Dodatkowo u pacjentów z POChP jedną z refundowanych technologii jest przewlekła tlenoterapia (kod ICD-9 93.964). Zgodnie z Zarządzeniem nr 73/2016/DSOZ Prezesa NFZ tlenoterapia domowa należy do świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Jeden osobdzień tlenoterapii w warunkach domowych wyceniony jest na 1 punkt. Średnia cena punktu obliczona na podstawie danych dotyczących 11 kontraktów zawartych w Informatorze o umowach NFZ wynosi 11,30 zł.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla leku Prolastin wskazuje leczenie objawowe (BSC – ang. *best supportive care*) charakterystyczne dla POChP. Do leków stosowanych w tym wskazaniu zaliczono następujące grupy:

- leki β -adrenergiczne:
 - krótkodziałające (SABA);
 - długodziałające (LABA);
 - bardzo długo działające (uLABA, ang. ultra long acting beta agonist);
- leki antycholinergiczne:
 - krótkodziałające (SAMA);
 - długodziałające (LAMA);
- wGKS (wziewne glikokortykosteroidy);
- leki złożone z SABA+LAMA;
- leki złożone z LABA+LAMA;
- leki złożone z LABA + wGKS;
- teofilina.

Ponadto, wnioskodawca jako komparator w analizach ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia uwzględni również terapię tlenową.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC: leki stosowane w leczeniu objawów POChP	<ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z odnalezionymi przez wnioskodawcę rekomendacjami i wytycznymi, jedynym komparatorem dla leczenia substytucyjnego AATD w populacji docelowej stanowi leczenie objawowe. Ze względu na kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego ograniczające wartość wskaźnika FEV₁ od 35% do 60% wartości należącej, leczenie operacyjne w postaci przeszczepu płuc lub zmniejszenia objętości płuc nie stanowi interwencji alternatywnej. 	Patrz komentarz pod tabelą.

Komentarz analityków Agencji

Eksperti kliniczni jako technologie stosowane obecnie w Polsce w omawianym wskazaniu wymienili: leki β -adrenergiczne, leki wykrztuśne, kortykosteroidy wziewne, a także działania profilaktyczne służące zapobieganiu rozwojowi ostrej i przewlekłych chorób układu oddechowego, w tym rygorystyczny zakaz czynnego i biernego palenia tytoniu. Spośród tych interwencji, do technologii refundowanych w POChP należą β -mimetyki oraz kortykosteroidy wziewne.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2017, poz. 51), do leków finansowanych ze środków publicznych w obturacyjnej chorobie płuc należy również montelukast. Jednak wytyczne i rekomendacje kliniczne nie wskazują tego leku jako opcji terapeutycznej w leczeniu POChP w przebiegu AATD.

Ponadto, w ramach procedury centralnej EMA, 20 sierpnia 2015 r. do obrotu w Polsce został dopuszczony produkt leczniczy Respreeza (producent: CSL Behring), będący również produktem krwiopochodnym zawierającym alfa-1 antytrypsynę. Wnioskodawca nie uwzględnił tego preparatu jako komparatora dla produktu Prolastin, przedstawił jednak dowody świadczące o jego biorównoważności względem wnioskowanej interwencji.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Prolastin w leczeniu substytucyjnym dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na niedobór inhibitora alfa-1-proteinazy (fenotypy PI*ZZ, PI*Z(null), PI*(null,null) oraz PI*SZ) i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35 – 60 %). Włączano badania, w których co najmniej 50% chorych miało początkową wartość FEV1 w założonym przedziale.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Kryteria włączenia pozwalają na włączenie populacji szerszej niż przewidziana w zaproponowanym programie lekowym. Brakuje kryterium dotyczącego niepalenia tytoniu oraz uzależnienia od alkoholu lub leków psychotropowych.
Interwencja	Ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy stosowany zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Prolastin: 60 mg/kg, 1 raz w tygodniu w postaci infuzji dożylniej. Nie włączano badań, w których nie podano informacji nt. dawkowania zastosowanego A1-PI oraz badań, w których mniej niż 50% chorych stosowało A1-PI zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL.	Inna niż wskazana w kryteriach włączenia.	-
Komparatory	Zoptymalizowana terapia standardowa (BSC): np. leki β -adrenergiczne, antycholinergiczne, glikokortykosteroidy, preparaty złożone. Włączano także badania dotyczące porównania z brakiem leczenia i placebo. Dopuszczono możliwość włączania badań jednoramiennych.	Niezgodny z założonymi.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • progresja rozedmy płuc; • funkcja płuc; • częstość występowania zaostrzeń i hospitalizacji; • jakość życia; • zgony; • wydolność wysiłkowa; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji*). 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.	-
Inne kryteria	Badania, w których udział brało co najmniej 25 chorych.	-	-
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	-

*Nie włączano badań jednoramiennych dla komparatora

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 23 listopada 2016 r. W ocenie analityków Agencji zastosowana strategia wyszukiwania została przeprowadzona prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i operatorów służących do ich połączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i wnioskowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 28 marca 2017 r. W ich wyniku nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia, a nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy


Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT: EXACTLE i RAPID, opisane w 7 publikacjach, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo A1PI stosowanej jednocześnie z BSC względem placebo i BSC.

Ponadto analizę skuteczności i bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki 7 badań obserwacyjnych opisanych w 8 publikacjach.

Odnaleziono 6 przeglądów systematycznych (ATS ERS 2003, Gøtzsche 2016, Casas 2015, Chapman 2009, Kueppers 2011, Marciniuk 2012) dotyczących stosowania A1PI w populacji pacjentów z AATD i obturacją dróg oddechowych, jednak jak podaje wnioskodawca, ze względu na heterogeniczność badań włączonych do tych opracowań, nie jest możliwe przeprowadzenie na ich podstawie oceny odpowiadającej celowi analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EXACTLE (Dirksen 2009, Parr 2009, clinicaltrials.gov – NCT00263887)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Talecris Biotherapeutics Inc.</p>	<p>Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe badanie wieloośrodkowe (3 ośrodki).</p> <p>Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem państwa w schemacie blokowym, o wielkości bloków: 4.</p> <p>Typ hipotezy: brak informacji.</p> <p>Badanie eksploracyjne.</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa 1 – A1PI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prolastin i.v. w dawce 60 mg/kg/tydzień, podawany raz na tydzień. <p>Grupa 2 – PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2% roztwór albuminy podawany raz na tydzień. <p><u>Leczenie wspomagające:</u></p>  <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 mies. (30 mies. w przypadku wyrażenie zgody na kontynuację udziału w badaniu):</p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa A1PI – mediana: 29,2 mies., • grupa PLC – mediana: 24,9 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka postać wrodzonego AATD z towarzyszącą rozedmą (genotyp PI*Z lub inny rzadki genotyp, poza PI*MS, PI*MZ lub PI*SZ, stężenie A1PI w osoczu < 11 µM lub < 80 mg/dl, AATD potwierdzony za pomocą genotypowania lub fenotypowania); • wiek > 18. r.ż.; • stwierdzone w wywiadzie co najmniej jedno zaostrzenie choroby w ciągu ostatnich 2 lat; • FEV1 po przyjęciu leku rozszerzającego oskrzela w zakresie $\geq 25\%$ i $\leq 80\%$ przewidywanej wartości oraz pojemność wdechowa IC > 1,2l; • FEV1/SVC $\leq 0,70$; • w przypadku chorych z wynkami spirometrii w normie: $K_{CO} \leq 80\%$ przewidywanej wartości; • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 po przyjęciu leku rozszerzającego oskrzela < 25% przewidywanej wartości; • masa ciała < 42 kg lub > 92 kg; • stwierdzona w wywiadzie operacja płuc lub stosowanie terapii suplementacyjnej A1PI w ciągu ostatnich 2 lat; • przebyty przeszczep płuc lub obecność na liście oczekujących do zabiegu operacyjnego w obrębie klatki piersiowej; • palenie tytoniu w ciągu ostatnich 6 mies. lub wykryta w osoczu obecność kotyniny; • zdiagnozowana marskość wątroby; • ciężkie choroby towarzyszące; • aktywne infekcje płuc / zaostrzenia w ciągu ostatniego miesiąca; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • współczynnik progresji rozedmy określony jako zmiana 15. percentyla (PD15) wartości gęstości mięszu płuc mierzonej za pomocą CT całego płuca dla TLC. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba zgonów, • jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza SGRQ, • zmiana gęstości płuc mierzona w CT, • częstotliwość zaostrzeń wg definicji Rodriguez-Roisin odnotowanych w dzienniku pacjentów, • pogorszenie funkcji płuc wyrażone zmianą wartości wskaźnika FEV1 oraz K_{CO}, • długość trwania i stopień ciężkości zaostrzeń, • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> kobiety karmiące / w ciąży; kobiety w wieku rozrodczym niestosujące metod antykoncepcji. <p><u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji:</u> A1PI: 38 PLC: 39</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> A1PI: 2 PLC: 6</p> <p><u>Populacja mITT</u> Pacjenci zrandomizowani, dla których dostępne były wyniki co najmniej dwóch ważnych tomografii płuc: z początku badania oraz z 12. mies. badania lub okresu późniejszego: A1PI: 36 PLC: 35</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do etapu extension:</u> A1PI: 20 PLC: 18</p> <p><u>Liczba pacjentów, którzy ukończyli etap extension:</u> A1PI: 19 PLC: 17</p>	
<p>RAPID (Chapman 2015, EMA 2015, clinicaltrials.gov – NCT00261833) <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p>Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepione, międzynarodowe badanie wieloośrodkowe (28 ośrodków).</p> <p>Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem ośrodka, w schemacie blokowym, o wielkości bloków 4.</p> <p>Typ hipotezy: brak danych*</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa 1 – A1PI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zemaira** i.v. w dawce 60 mg/kg/tydzień. <p>Grupa 2 – PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> preparat liofilizowany i.v. w dawce 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozedma wtórna do AATD (stężenie A1PI w osoczu $\leq 11 \mu\text{M}$ lub $< 80 \text{ mg/dl}$); wiek > 18. – 65. r.ż.; FEV1 w zakresie 35% - 70% wartości przewidywanej; brak objawów przewlekłego lub ostrego zapalenia wątroby typu A, B lub C oraz zakażenia wirusem HIV – ujemne wyniki badań serologicznych w kierunku obecności HIV i wirusów zapalenia wątroby. W przypadku dodatnich wyników serologicznych dla wirusowego zapalenia wątroby, konieczne było udokumentowanie statusu szczepienia lub wykazanie ujemnego wyniku 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: roczny współczynnik zmiany 15. percentyla (PD15) gęstości mięszu płuc, obliczonej jako suma wartości mierzonej za pomocą CT dla TLC oraz wartości dla FRC, roczny współczynnik zmiany 15. percentyla gęstości mięszu płuc, mierzonej za pomocą CT dla TLC, roczny współczynnik zmiany 15. percentyla gęstości mięszu płuc, mierzonej za pomocą CT dla FRC. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liczba zgonów, ocena jakości życia – kwestionariusz SGRQ, roczny współczynnik zaostreżeń płucnych wg definicji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>60 mg/kg/tydzień.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepienia przeciw grypie, • GKS, • selektywne leki β-adrenergiczne, • leki adrenergiczne i inne leki stosowane przy skurczu oskrzeli, • antybiotyki. <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>24 mies.</p>	<p>dla IgM.</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni, kobiety niekarmiące, niebędące w ciąży, stosujące skuteczne metody antykoncepcyjne. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rekrutacją do badania. Chorzy z dodatnim wynikiem testu na obecność kotyniny, z powodu stosowania nikotynowej terapii zastępczej lub tabaki, mogli być włączeni do badania; • przebyty przeszczep płuc lub obecność na liście oczekujących do przeszczepienia płuc, lobektomii lub operacji zmniejszenia objętości płuc; • izolowany niedobór IgA; • jednoczesne leczenie innym A1-PI; • obecne/stwierdzone w wywiadzie ciężkie choroby przewlekłe, z wyjątkiem chorób płuc lub wątroby związanych z AATD. Chorzy z dobrze kontrolowanymi ciężkimi schorzeniami mogli być włączeni po konsultacji z lekarzem prowadzącym i sponsorem badania; • obecne/stwierdzone w wywiadzie nadużywanie alkoholu lub substancji takich jak: barbiturany, benzodiazepiny, amfetamina, kokaina, opioidy, kanabinoidy; • przebyta ciężka choroba w okresie 1 mies. przed rozpoczęciem badania. Chorzy po przebytych okresie rekonwalescencji mogli wziąć udział w badaniu; • schorzenia/zachowania uniemożliwiające obecność na planowanych wizytach obserwacyjnych podczas badania; • udział w badaniach klinicznych innego leku w okresie 1 mies. przed etapem przesiewowym niniejszego badania; • niezdolność do przestrzegania procedur badania; • stwierdzony w wywiadzie brak compliance; • stwierdzona w wywiadzie alergia, reakcje anafilaktyczne lub ciężka reakcja 	<p>Anthonisena,</p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa zmiana w wartości współczynnik FEV1, • czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby płuc, • zmiana w gęstości mięszu płuc, mierzonej za pomocą CT, • zmiana w ocenie wydolności wysiłkowej wg testu ISWT, • procentowa zmiana w procentowej przewidywanej wartości wskaźnika FEV1, • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>ogólnoustrojowa na produkty osoczopochodne, stwierdzona nadwrażliwość na mannitol lub przebyta reakcja poprzetoczeniowa.</p> <p><u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji:</u> A1PI: 93 PLC: 87</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> A1PI: 9 PLC: 18</p> <p><u>Populacja mITT:</u> Pacjenci, dla których dostępne były wyniki co najmniej jednego pomiaru gęstości płuc za pomocą CT. A1PI: 92 PLC: 85</p>	
<p>RAPID OLE (McElvaney 2016) <u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p>Kontynuacja badania RAPID w modelu open-label. Międzynarodowe badanie wieloośrodkowe (22 ośrodki).</p> <p>Okres obserwacji: 48 mies. (24 mies. w modelu open-label).</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa 1 i 2: Respreeza** i.v. w dawce 60 mg/kg/tydzień.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy ukończyli badanie RAPID. <p>Pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia: jak wyżej.</p> <p><u>Populacja ITT:</u> Grupa 1: 76 Pacjenci przyjmujący A1PI w badaniu RAPID. Grupa 2: 64 Pacjenci przyjmujący PLC w badaniu RAPID.</p> <p><u>Populacja mITT:</u> Pacjenci, dla których dostępne były wyniki CT z 48 mies. Grupa 1: 63 Grupa 2: 58</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> roczny współczynnik zmiany 15. percentyla gęstości miąższu płuc, mierzonej za pomocą CT dla TLC. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena czynności płuc za pomocą parametrów spirometrycznych, ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ, ocena bezpieczeństwa.

*Wnioskodawca podaje, że w badaniu zastosowano hipotezę *superiority*. Analitycy Agencji nie odnaleźli takiej informacji w żadnej z publikacji.

** Respreeza jest nazwą handlową A1PI produkowanej przez CSL Behring, stosowanej w Europie. W USA produkt ten nosi nazwę Zemaira.

A1PI – inhibitor alfa-1 proteinazy; AATD – niedobór alfa-1 antytrypsyny; CT – tomografia komputerowa; IC – pojemność wdechowa (ang. *inspiratory capacity*); FRC – czynnościowa pojemność zalegająca (ang. *functional residual capacity*); ISWT – narastający, wahadłowy test chodu (ang. *incremental shuttle walk test*); K_{CO} – współczynnik dyfuzji dla tlenku węgla (ang. *transfer coefficient of the lung for carbon monoxide*); SGRQ – kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego (ang. *St George's Respiratory Questionnaire*); SVC – pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. *slow vital capacity*); TLC – pojemność całkowita płuc (ang. *total lungs capacity*)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w załączniku 10.6.1 AKL wnioskodawcy. Ponadto w załączniku 10.4 AKL znajduje się opis przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę, a w załączniku 10.6.2 opis włączonych do przeglądu badań obserwacyjnych.

Poniżej zamieszczono opis kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 14. Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach analizowanych w AKL wnioskodawcy

Kwestionariusz/skala	Charakterystyka
SGRQ	Ang. <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> , Kwestionariusz oceny jakości życia skierowany do osób z chorobami układu oddechowego. Podzielony jest na 3 domeny: objawy, aktywność, wpływ na życie. Wynik ogólny otrzymany za pomocą SGRQ oraz wyniki dla poszczególnych podskali mogą znajdować się w zakresie od 0 do 100 punktów. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia. Minimalna istotna klinicznie zmiana wyn ku SGRQ wynosi 4 punkty.
SF-36	Ang. <i>Short Form Health Survey</i> . Niespecyficzny kwestionariusz oceny jakości życia. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.
ISWT	Ang. <i>incremental shuttle walk test</i> . Narastający, wahadłowy test chodu. Na odległość wyrażoną w metrach, którą chory przebywa w trakcie testu, składa się 12 poziomów. Każdy z nich trwa 1 min., a wyższym poziomom odpowiada wzrastająca prędkość chodu. Im krótszy dystans, tym niższa wydolność wysiłkowa. Najmniejsza istotna klinicznie poprawa wydolności wysiłkowej według testu ISWT wynosi 47,5 m.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania eksperymentalne

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań w skali Jadada oraz Cochrane.

Obydwa badania RCT zostały ocenione przez wnioskodawcę na 5/5 punktów w skali Jadada. Analitycy Agencji zgadzają się z tą oceną.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	EXACTLE	RAPID
Losowy przydział do grup	niskie	niskie
Utajnienie kodu randomizacji	nieznane*	niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	niskie	niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	nieznane	niskie
Niepełne dane na temat wyników	niskie	niskie*
Wybiórcze raportowanie	niskie	niskie*
Inne źródła błędów	niskie	niskie*

*ocena niezgodna z oceną analityków Agencji

Analitycy Agencji nie zgadzają się z oceną wnioskodawcy w zakresie następujących elementów:

- utajnienie kodu randomizacji w badaniu EXACTLE. Wnioskodawca wskazał, że ryzyko błędu wynikające z utajnienia kodu randomizacji jest nieznane, ze względu na brak możliwości zweryfikowania czy zachowano kod randomizacji. Jednak zgodnie z opisem pochodzącym z suplementu do publikacji Dirksen 2009, w badaniu zastosowano środki służące do utrzymania tajności randomizacji, dlatego analitycy Agencji uznają ryzyko tego rodzaju błędu za niskie.
- niepełne dane na temat wyników w badaniu RAPID. Zidentyfikowano różnice w liczebności populacji per protocol w publikacjach Chapman 2015 oraz EMA 2015. Analitycy Agencji uznali ryzyko błędu tego elementu za nieznane, co jest zgodne z oceną autorów przeglądu Gøtzsche 2016, którzy wskazują na brak wyników surogatowych punktów końcowych dla części zrandomizowanych pacjentów,
- wybiórcze raportowanie w badaniu RAPID. W żadnej z dostępnych publikacji nie odnaleziono wyników dla niektórych ze zdefiniowanych drugorzędowych punktów końcowych, np. dla stężenia A1PI, wartości BMI. Nie podano przyczyny ich pominięcia. Ze względu na fakt, że punkty te nie są niezbędne dla przeprowadzenia analizy zgodnej z celem AKL wnioskodawcy, analitycy Agencji uznali ryzyko błędu wybiórczego raportowania za nieznane, pomimo oceny autorów przeglądu Gøtzsche 2016 wskazującej na wysokie ryzyko błędu.
- w przeglądzie Gøtzsche 2016 wskazano, że ryzyko błędów pochodzących z innych źródeł w badaniu RAPID jest wysokie, ze względu na finansowanie przeprowadzenia badania przez producenta badanego leku, konflikty interesów pracowników akademickich biorących udział w badaniu. Sponsor badania odpowiadał za gromadzenie danych, a 3 pracowników producenta leku brało udział w ich analizie oraz redagowaniu publikacji. Analitycy Agencji uznają ryzyko błędu z innych źródeł za nieznane, ponieważ nie odnaleziono dowodów, aby czynniki wskazane w przeglądzie Gøtzsche 2016 miały wpływ na wiarygodność wyników badania.

Badania obserwacyjne

Analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu oceny jakości jedynie tych badań, w których oceniano klinicznie istotne punkty końcowe: AlphaNet, Tonelli 2009 oraz Lieberman 2000. Badania jednoramienne zostały ocenione w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*), natomiast badania kohortowe i kliniczno-kontrolne w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*). Kwestionariusze do oceny badań znajdują się w załączniku 10.10 AKL. Wnioskodawca przyznał badaniu AlphaNet 7/8 punktów w skali NICE, odejmując 1 punkt za brak w opisie badania stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno. Badanie Lieberman 2000 zostało ocenione na 6/8 punktów skali NICE, ze względu na brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno oraz brak informacji o liczbie ośrodków badawczych, natomiast w skali NOS uzyskało po 1 punkcie za dobór próby i ekspozycję oraz 2 za porównywalność. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną w skali NICE, jednak w przypadku skali NOS przyznali dodatkowy punkt za dobór próby, ze względu na dobór grupy kontrolnej z tej samej populacji, co grupa leczona A1PI. Badanie Tonelli 2009 wnioskodawca ocenił

w skali NOS na 3 punkty w zakresie doboru próby, 2 w zakresie porównywalności oraz 3 dla kategorii związanej z punktem końcowym. Analitycy nie mają zastrzeżeń do oceny tego badania.

Opracowania wtórne

Do AKL wnioskodawcy włączono również 6 opracowań wtórnych, jednak ich metodologia nie pozwala na bezpośrednie odniesienie ich wyników do rozpatrywanego problemu. Ocena jakości tych przeglądów w skali AMSTAR znajduje się w załączniku 10.5 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie wskazał dodatkowych ograniczeń jakości badań, poza aspektami poruszonymi w ramach oceny jakości.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Badanie EXACTLE, przeprowadzone z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji zostało zaprojektowane jako badanie eksploracyjne. Jego celem było zbadanie adekwatności surogatowych punktów końcowych, zwłaszcza pomiaru gęstości mięszu płuc za pomocą tomografii komputerowej, w ocenie progresji rozedmy płuc. Z tego względu projekt badania nie uwzględniał kalkulacji służących do zapewnienia odpowiedniej mocy w celu wykazania korzystnych efektów wnioskowanej terapii w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności. Takie podejście może prowadzić do włączenia zbyt małej populacji chorych, aby uzyskać istotne statystycznie różnice między grupami. Ponadto w badaniu EXACTLE grupa PLC otrzymywała 2% roztwór albuminy, co było korzystne dla utrzymania zaślepienia, jednak mogło uniemożliwić wykazanie różnic między grupami w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami nadwrażliwości.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (Rozdział 7 AKL):

- Wnioskodawca wskazuje na możliwość rozbieżności między polską praktyką kliniczną a terapią za pomocą BSC zastosowaną u pacjentów biorących udział w badaniach. Niestety ze względu na brak dokładnych danych, nie można zweryfikować tych różnic.

Komentarz analityków Agencji:

Eksperti kliniczni, których opinii zasięgnęła Agencja wskazali, że wyniki badań można odnieść do warunków polskich. Badanie RAPID było również prowadzone w Polsce.

- W badaniu RAPID produktem stosowanym w grupie badanej był lek Zemaira (na rynku europejskim nazwa handlowa Respreeza). Wnioskodawca dostarczył dowody świadczące o biorównoważności tego produktu z wnioskowanym lekiem.
- Część wyników przedstawionych w analizie dotyczy populacji o szerszym zakresie dla wartości wskaźnika FEV1 niż zakres podany w projekcie programu lekowego. W przypadku RCT nie były dostępne wyniki dla podgrupy o początkowej wartości FEV1 35 – 60%, jednak wnioskodawca zwraca uwagę, że większość uczestników badań zawierała się w tym przedziale.
- Wyniki syntezy ilościowej badań EXACTLE i RAPID w przypadku punktu końcowego dotyczącego hospitalizacji związanych z zaostrzeniami POChP należy interpretować z niepewnością, ze względu na różnice w definicjach zaostrzeń między badaniami.
- W charakterystyce badania AlphaNet brakuje precyzyjnego określenia stosowanej dawki A1PI. Na podstawie przynależności pacjentów włączonych do badania do amerykańskiej organizacji AlphaNet, wnioskodawca założył, że stosowany schemat leczenia był zgodny z zaleceniami FDA i dawka A1PI przyjmowana przez pacjentów wynosiła 60 mg/kg/tydz.
- Wnioskowanie na podstawie badania Tonelli 2009 może być obarczone błędem selekcji chorych do badania, wskazanym przez autorów publikacji. Analizie poddano chorych, u których znane były zmienne mające znaczenie dla badania oraz u których wykonano 2 badania spirometryczne w okresie co najmniej 6 miesięcy. Ze względu na fakt, że wykazano, iż wyższą śmiertelność zaobserwowano u chorych, którzy mieli tylko 1 badanie spirometryczne, w porównaniu do pacjentów z 2 i więcej badaniami spirometrycznymi, może to prowadzić do niedoszacowania w tempie spadku FEV1 i uwzględnienia tylko tych chorych, którzy przeżyli.
- W badaniu RAPID duży odsetek chorych z grupy kontrolnej względem grupy badanej został utracony z udziału w badaniu w trakcie jego trwania. Różnica między grupami jest istotna statystycznie.

- W badaniu Lieberman 2000 nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki populacji, dlatego nie można zweryfikować czy wyniki tego badania można odnieść do wnioskowanej populacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy większość pacjentów charakteryzowała się fenotypem PI*ZZ. Proponowany program lekowy jest skierowany również do pacjentów o innych fenotypach, dlatego wnioskowanie na podstawie włączonych badań jest obciążone niepewnością.
- Wnioskodawca przedstawiając wyniki z badania obserwacyjnego AlphaNet nie uwzględnił informacji dotyczącej interpretacji wyników przez autorów publikacji Campos 2009, wskazującej, że korzystny efekt uzyskany po rozpoczęciu terapii suplementacyjnej wynika z jednocześnie wprowadzonej optymalizacji terapii lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analiza kliniczna wnioskodawcy opiera się na wynikach dwóch badań RCT oraz ich metaanalizy. Ponadto przedstawiono również ocenę skuteczności praktycznej terapii suplementacyjnej A1PI w oparciu o badania obserwacyjne oraz zaprezentowano wyniki przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania A1PI w leczeniu AATD.

Badania RCT: EXACTLE i RAPID

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obydwu badaniach była zmiana wartości 15. percentyla gęstości miąższu płuc wyznaczonej na podstawie tomografii komputerowej płuc (PD15), czyli wartości poniżej której 15% wokseli histogramu częstości ma niższą gęstość. Progresja rozedmy wyrażona jako utrata gęstości płuc mierzonej za pomocą tomografii komputerowej to surogatowy punkt końcowy, uznany przez FDA i EMA za właściwy pierwszorzędowy punkt końcowy dla badań oceniających efektywność terapii suplementacyjnej w leczeniu pacjentów z AATD (FDA 2009, EMA 2015), ze względu na swoją czułość pozwalającą wykazać efekt leczniczy w odpowiednio krótkim czasie, w obrębie grupy pacjentów o niewielkiej liczebności, podyktowanej faktem, że AATD jest chorobą rzadką. Jego wartość została skorygowana względem TLC poprzez pomnożenie wyniku przez iloraz zaobserwowanej wartości pojemności płuc osiągniętej przy maksymalnym wysiłku wdechowym podczas badania (TLV) i przewidywanej wartości pojemności całkowitej płuc (TLC). Ponadto w badaniach oceniano jakość życia wg kwestionariusza SGRQ, adresowanego do pacjentów cierpiących na choroby układu oddechowego. Ze względu na dużą liczbę punktów końcowych analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu najważniejszych z nich. Pozostałe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.9. Po zakończeniu badania RAPID część pacjentów została włączona do fazy open-label (badanie RAPID-OLE).

Poniżej zaprezentowano wyjściową charakterystykę pacjentów biorących udział w badaniach EXACTLE i RAPID.

Tabela 16. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach EXACTLE i RAPID

Cecha	Badanie (publikacja)	A1PI		PLC	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Wartość PD15 dla TLC [g/l]	EXACTLE (Dirksen 2009)	54,6 (17,4)	36	53,9 (16,0)	35
	RAPID (EMA 2015)	45,50 (15,80)	93	48,90 (15,50)	87
Ogólna ocena jakości życia wg skali SGRQ	EXACTLE (Dirksen 2009)	41,9 (17,9)	38	46,1 (17,2)	39
	RAPID (EMA 2015)	44,3 (17,1)	93	42,4 (18,0)	87
Ocena objawów wg skali SGRQ	RAPID	46,5 (22,7)	93	44,1 (24,8)	87

Cecha	Badanie (publikacja)	A1PI		PLC	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
	(clinicaltrials.gov)				
Wydolność wysiłkowa wg testu ISWT [m]	RAPID (EMA 2015)	424,5 (183,0)	93	435,1 (199,7)	87
Wartość FEV1 [l]	EXACTLE (Dirksen 2009)	1,44 (0,60)	38	1,35 (0,62)	39
Wartość FEV1 [% przewidywanej wartości]	RAPID (Chapman 2015)	47,4 (12,1)	93	47,2 (11,1)	87

W celu przeprowadzenia syntezy ilościowej wnioskodawca dokonał oceny homogeniczności badań EXACTLE i RAPID, określając ją jako średnią. Największe różnice zidentyfikował w zakresie punktów końcowych dotyczących zaostrzeń POChP, ze względu na różne definicje zastosowane w badaniach (z tego powodu nie przeprowadzono metaanalizy dla tych punktów końcowych) oraz liczebności próby. Szczegółowe informacje dotyczące homogeniczności badań znajdują się w rozdziale 4.7.4 AKL.

Z uwagi na nieprecyzyjny sposób przedstawienia wyników dotyczących jakości życia w publikacji Chapman 2015, analitycy Agencji dla badania RAPID przedstawili dane z publikacji EMA 2015 dla oceny objawów wg kwestionariusza SGRQ i wykonali obliczenia własne dla średniej różnicy pomiędzy grupami. W przypadku tej publikacji nie przedstawiono oceny ogólnej. W poniższych tabelach zaprezentowano wyniki analizy skuteczności terapii suplementacyjnej A1PI i BSC względem placebo i BSC w populacji pacjentów z AATD. Czcionką **bold** zaznaczono wyniki dla tych punktów końcowych, dla których uzyskano istotną statystycznie różnicę.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności terapii suplementacyjnej A1PI względem BSC dla punktów końcowych wyrażonych za pomocą wartości ciągłych

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	OBS. [mies.]	A1PI		PLC		MD (95% CI)	wartość p
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ocena jakości życia wg skali SGRQ								
Zmiana ogólnej oceny względem początku badania	EXACTLE (Dirksen 2009)	A1-PI: 29,3 PLC: 24,9 ^{^^}	1,48 (bd)	bd	2,37 (bd)	bd	0,81	0,695
Zmiana oceny objawów względem początku badania	RAPID (EMA 2015)	24	-1,39 (16,70)	93	2,01 (20,10)	87	-3,4 (-8,79; 1,99)	0,216
Zaostrzenia POChP								
Średni roczny wskaźnik zaostrzeń POChP	EXACTLE (Dirksen 2009)	A1-PI: 29,3 PLC: 24,9 ^{^^}	2,55 (2,14)	bd	2,19 (1,33)	bd	bd	0,265
Roczny wskaźnik zaostrzeń z uwzględnieniem narażenia [liczba zaostrzeń/pacjentorok]	RAPID (Chapman 2015)	24	1,70 (0,96)	93	1,42 (0,93)	87	1,26 (0,92; 1,74) [§]	bd
	RAPID (Chapman 2015)		1,80 (1,00)	83[#]	1,35 (0,87)	76[#]	0,45 (0,16; 0,74)	0,003[#]
Czas trwania zaostrzeń względem całkowitego czasu trwania badania [dni]	RAPID (Chapman 2015)	24	13,80 (15,00)	93	10,8 (11,6)	87	0,56 (bd) ^{***}	0,180 ^{***}
Czas trwania zaostrzeń względem czasu trwania leczenia [%]	RAPID (clinicaltrials.gov)	24	77,20 (98,80)	93	58,90 (109,10)	87	18,3 (-12,07; 48,67) [*]	0,238
Ocena gęstości płuc								
Zmiana PD15 względem wartości	EXACTLE (Dirksen 2009)	24	-2,83 (5,01)	35	-4,21 (3,45)	32	1,38 (-0,70; 3,46) [*]	0,192

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	OBS. [mies.]	A1PI		PLC		MD (95% CI)	wartość p
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
początkowej dla TLC [g/l]	EXACTLE (Dirksen 2009)	30	-3,25 (4,50)	18	-4,71 (4,51)	16	1,46 (-1,58; 4,49)	0,347
	RAPID (EMA 2015)**	24	-2,60 (4,44)	93	-4,20 (4,50)	87	1,60 (0,29; 2,91)	0,016
	Metaanaliza badań EXACTLE i RAPID (24 mies.)						1,54 (0,43; 2,64)*	0,006*
Roczny współczynnik zmiany PD15 dla TLC + FRC [g/l/rok]	RAPID (EMA 2015)	bd	-1,50 (0,22)	92	-2,12 (0,24)	85	0,62 (-0,02; 1,26)^	0,029^
Roczny współczynnik zmiany PD15 dla TLC [g/l/rok]			-1,45 (0,23)		-2,19 (0,25)		0,74 (0,06; 1,42)^	0,017^
Roczny współczynnik zmiany PD15 dla FRC [g/l/rok]			-1,55 (0,24)		-2,02 (0,26)		0,48 (-0,22; 1,18)^	0,090^
Wydolność wysiłkowa wg testu ISWT								
Zmiana oceny względem początku badania [m]	RAPID (EMA 2015)	24	10,8 (139,8)	93	16,1 (101,6)	87	-5,3 (-41,21; 30,61)	0,772
Ocena czynności płuc								
Średni roczny spadek FEV1 [l]	EXACTLE (Dirksen 2009)	A1-PI: 29,3 PLC: 24,9^^	-0,043 (0,06)	38	-0,023 (0,06)	39	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,144
Średnia zmiana FEV1 względem początku badania [% wartości przewidywanej]^§	RAPID (EMA 2015)	24	-4,29 (1,26)	93	-2,06 (1,30)	87	-2,24 (-5,73; 1,26)	0,208

LSM – (ang. *least square means*) średnia najmniejszych kwadratów

* Obliczenia własne Agencji.

** Obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji EMA 2015. Zgodnie z publikacją, analitycy przyjęli liczbę osób dla populacji ITT.

*** Wynik w postaci średniej najmniejszych kwadratów (wg publikacji Chapman 2015). W AKL wnioskodawcy przedstawiono MD, wynik również był nieistotny statystycznie.

^ Wyniki na podstawie publikacji EMA 2015. Zastosowano jednostronny test statystyczny.

^^ Mediana czasu obserwacji.

§ Wynik w postaci ARR (skorygowane ryzyko względne, ang. *adjusted risk ratio*) wg modelu regresji ujemnej dwumianowej, w którym efektami stałymi były kraj i leczenie, z dopasowaniem do czasu terapii. MD = 0,28 (95% CI: 0,00; 0,56), p = 0,047.

Populacja per protocol.

& Wyniki w postaci LSM (SE) oraz różnicy LSM (EMA 2015).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności terapii suplementacyjnej A1PI względem BSC dla punktów końcowych wyrażonych za pomocą wartości dyskretnych

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	OBS. [mies.]	A1PI		PLC		OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
			n (%)	N	n (%)	N		
Hospitalizacje związane z zaostrzeniami POChP								
Liczba osób z co najmniej 1 hospitalizacją	EXACTLE (Dirksen 2009)	A1-PI: 29,3 PLC: 24,9	6 (15,8)	38	11 (28,2)	39	0,48 (0,16; 1,46), p = 0,194	-0,12 (-0,31; 0,06), p = 0,183
	RAPID (clinicaltrials.gov)	24	13 (14,0)	93	9 (10,3)	87	1,41 (0,57; 3,48), p = 0,459	0,04 (-0,06; 0,13), p = 0,454
	Metaanaliza badań EXACTLE i RAPID						0,86 (0,3; 2,48), p = 0,785	-0,03 (-0,18; 0,13), p = 0,754

Roczny wskaźnik zaostrzeń POChP z uwzględnieniem narażenia dla populacji per protocol w badaniu RAPID był istotnie statystycznie większy w grupie A1PI dla wartości MD między grupami. Wyniki oceny jakości życia,

zarówno w zakresie oceny ogólnej (badanie EXACTLE), jak i w domenach wpływu na życie i aktywności (RAPID), wskazują na pogarszanie się stanu pacjentów w obydwu grupach. Nie uzyskano istotności statystycznej. Zmiana w grupie leczonej A1PI jest mniejsza niż w grupie PLC w przypadku oceny ogólnej oraz oceny aktywności, natomiast dla wpływu na życie grupa leczona A1PI uzyskała większą różnicę względem oceny początkowej niż grupa PLC. Jedynie w domenie objawów zauważono różnicę w kierunku zmian między grupami (badanie RAPID): pacjenci, którym podawano terapię suplementacyjną uzyskali wynik wskazujący na poprawę ich jakości życia w tym zakresie, natomiast u pacjentów, którym podawano placebo ocena tej domeny uległa pogorszeniu. Należy jednak zwrócić uwagę na dużą wartość SD dla tego parametru. Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących wystąpienia i przebiegu zaostrzeń, zarówno przedstawionych powyżej, jak i w rozdziale 4.9.5 AKL wnioskodawcy uzyskano nieistotne statystycznie wyniki wskazujące na częstsze i szybsze występowanie zaostrzeń oraz dłuższy czas ich trwania względem czasu trwania badania i czasu trwania leczenia, dłuższy czas trwania spowodowanej nimi hospitalizacji oraz antybiotykoterapii w grupie A1PI. Jedynie wyniki metaanalizy oraz wyniki badania EXACTLE dotyczące liczby osób hospitalizowanych z powodu zaostrzeń POChP świadczą na korzyść A1PI.

Istotne statystycznie różnice świadczące na korzyść terapii suplementacyjnej A1PI otrzymano w zakresie następujących punktów końcowych:

- zmiana gęstości mięszu płuc wyrażona w postaci średniej zmiany wartości 15. percentyla gęstości płuc wyznaczonej na podstawie tomografii komputerowej dla TLC w badaniu RAPID oraz w metaanalizie badań EXACTLE i RAPID – niższa redukcja gęstości płuc;
- zmiana gęstości mięszu płuc wyrażona w postaci średniej zmiany rocznego współczynnika zmiany 15. percentyla gęstości płuc dla TLC w badaniu RAPID – niższa redukcja gęstości płuc.

Dla pozostałych punktów końcowych nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami. Różnica w redukcji gęstości płuc, wyrażonej za pomocą zmiany wartości PD15 dla TLC oraz rocznego współczynnika zmiany PD15 dla TLC i FRC łącznie oraz dla FRC świadczą na korzyść ocenianej interwencji. Grupa A1PI uzyskała gorszy wynik w ocenie wydolności wysiłkowej za pomocą testu ISWT w badaniu RAPID oraz w ocenie wartości średniego spadku wartości FEV1 w wartościach bezwzględnych (EXACTLE) i względnych (RAPID). W przypadku oceny wydolności wysiłkowej należy zwrócić uwagę na bardzo wysokie wartości SD.

Badanie RAPID OLE

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki fazy extension badania RAPID, pochodzące z analizy przeprowadzonej przed zakończeniem badania (EMA 2015). Ze względu na fakt, że po dacie złożenia wniosku opublikowano publikację prezentującą ostateczne wyniki badania RAPID OLE, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu danych z publikacji McElvaney 2016. W poniższej tabeli zaprezentowano jedynie wyniki dla najważniejszych punktów końcowych.

Tabela 19. Ocena skuteczności terapii suplementacyjnej wg wyników badania RAPID-OLE

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	OBS. [mies.]	Grupa 1		Grupa 2		MD (95% CI)	wartość p
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Ocena jakości życia wg skali SGRQ								
Zmiana oceny ogólnej	RAPID-OLE (McElvaney 2016)	24 – 48	1,19 (13,6)	76	1,50 (12,1)	64	-0,31 (-4,61; 3,99)	0,888
		1 – 48	2,72 (15,2)	76	2,55 (12,8)	64	0,17 (-4,54; 4,88)	0,944
Ocena gęstości płuc								
Roczny współczynnik k zmiany PD15 dla TLC [g/l]	RAPID-OLE (McElvaney 2016)	1 – 24	-1,51 (0,25)	75*	-2,26 (0,27)	64	0,75 (0,03; 1,47)	0,021**
		24 – 48	-1,63 (0,27)	75*	-1,26 (0,29)	64	-0,37 (-1,16; 0,42)	0,823**
		1 – 48	-5,62 (0,62)	75	-6,38 (0,65)	64	0,67 (-1,09; 2,42)	0,453***

Grupa 1 stanowi pacjentów przyjmujących A1PI, a Grupa 2 pacjentów przyjmujących placebo w zaślepionej fazie badania RAPID.

* Brak wyników CT dla jednego pacjenta z grupy ITT.

** Wyniki zaczerpnięte z publikacji McElvaney 2016, zastosowano jednostronny test statystyczny.

*** Wyniki zaczerpnięte z publikacji McElvaney 2016, zastosowano dwustronny test statystyczny.

W przypadku obu grup ocena jakości życia uległa pogorszeniu, zarówno względem oceny na początku fazy zaślepionej badania RAPID, jak i oceny w momencie jej zakończenia. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Porównując roczny współczynnik zmiany gęstości płuc wyrażonej za pomocą PD15 w grupie pacjentów przyjmujących placebo w fazie zaślepionej badania RAPID z wynikami z fazy open-label uzyskano istotną statystycznie średnią różnicę o wartości 0,52 g/l/rok (SE = 0,16, 95% CI: 0,22 – 0,83, p = 0,001, test dwustronny). Wynik ten świadczy o tym, że w tej samej grupie pacjentów podczas przyjmowania placebo redukcja gęstości płuc była istotnie wyższa niż w okresie terapii A1PI o takiej samej długości. Podobne porównanie dla grupy przyjmującej A1PI w fazie zaślepionej nie wykazało istotnych statystycznie różnic (MD = -0,04 g/l/rok, SE = 0,15, 95% CI: -0,32 – 0,25, p = 0,804). Wyników tych porównań nie przedstawiono w powyższej tabeli.

Wg danych z badania RAPID-OLE różnica pomiędzy rocznym współczynnikiem utraty gęstości płuc (PD15 wg CT) mierzona od momentu włączenia do fazy zaślepionej była mniejsza w grupie otrzymującej terapię suplementacyjną od początku badania RAPID niż w grupie przyjmującej A1PI od momentu włączenia do badania RAPID-OLE. Natomiast różnica ta dla okresu fazy open-label, w której obie grupy przyjmowały A1PI świadczy na korzyść pacjentów przyjmujących początkowo placebo. Nie uzyskano istotności statystycznej.

Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Wnioskodawca w ramach AKL dokonał zestawienia wyników badań obserwacyjnych oceniających skuteczność terapii suplementacyjnej A1PI wśród pacjentów z AATD. 3 badania: Wencker 2001, AlphaNet (Campos 2009 i Campos 2009a) oraz Lieberman 2000 oceniały stan pacjentów przed i po włączeniu A1PI, 3 (Seersholm 1997, Tonelli 2009, Lieberman 2000) porównywały skuteczność A1PI względem BSC, 1 badanie przeprowadzono bez grupy kontrolnej (Wencker 1998). Istotne klinicznie punkty końcowe oceniano w badaniach AlphaNet, Tonelli 2009 oraz Lieberman 2000 i były to: śmiertelność, jakość życia wg kwestionariusza SGRQ oraz SF-36, satysfakcja pacjentów, występowanie zaostżeń POChP i hospitalizacji. Należy zwrócić uwagę, że celem badania AlphaNet była ocena skuteczności nie tylko terapii suplementacyjnej, lecz szeroko rozumianego kompleksowego podejścia do terapii AATD, obejmującego między innymi wytyczne dotyczące zastosowania leków rozszerzających oskrzela i edukację pacjenta. Natomiast w badaniu Lieberman 2000 występowały różnice między pacjentami w zakresie częstotliwości infuzji A1PI, jednak jak podają autorzy, całkowita dawka była dostosowana w sposób równoważący dawkę 60 mg/kg/tydz.

W badaniu Tonelli 2009 porównano 5-letni współczynnik śmiertelności pomiędzy pacjentami przyjmującymi A1PI oraz deklaruującymi brak terapii suplementacyjnej w momencie włączenia do badania. Różnica zbadana

z zastosowaniem regresji logistycznej była nieistotna statystycznie, jednak współczynnik ten był wyższy w grupie leczonej A1PI (4% vs 2,5%). Autorzy publikacji wskazują jednak, że pacjenci przyjmujący wnioskowaną interwencję byli starsi, częściej wymagali tlenoterapii, a odsetek chorych z astmą i POChP był wyższy w tej grupie, co mogło mieć wpływ na uzyskany wynik.

Ocena wpływu terapii suplementacyjnej na jakość życia została przeprowadzona jedynie w badaniu AlphaNet (względem okresu przed leczeniem). Ogólna ocena jakości życia wg SGRQ uległa pogorszeniu w trakcie stosowania A1PI, jednak zmiana ta nie była istotna statystycznie. Jak podano w publikacji Campos 2009, domeną, w której pacjenci włączeni do badania uzyskali najgorsze wyniki na początku badania oraz której ocena w największym stopniu uległa pogorszeniu w okresie prowadzenia obserwacji przed zastosowaniem interwencji (pierwsze 12 mies. badania), była domena aktywności. Analiza krzywych zmian wyników kwestionariusza SGRQ wykazała stabilizację pod koniec 2. roku obserwacji (okres stosowania kompleksowej terapii AATD). Różnica między zmianą oceny tej domeny w pierwszych 12 mies. badania a zmianą w kolejnym okresie była istotna statystycznie. Wyniki te są spójne z wynikami badań RCT. Należy jednak podkreślić, że autorzy publikacji Campos 2009 wskazują, że stabilizacja progresji utraty jakości życia pacjentów włączonych do badania może być związana ze zwiększeniem zużycia długo działających leków rozszerzających oskrzela, wynikającym z wprowadzenia kompleksowej opieki nad pacjentami z AATD. W badaniu AlphaNet jakość życia oceniano również za pomocą kwestionariusza niespecyficznego dla POChP – SF-36, zliczając liczbę pacjentów, których wynik uległ poprawie o wartość większą od 1 SD średniego wyniku oceny jakości życia wg SF-36 dla populacji Stanów Zjednoczonych, czyli > 10 pkt. Istotną statystycznie różnicę w procentowej liczbie chorych, u których odnotowano taką poprawę między okresem przed wprowadzeniem kompleksowej opieki a drugim okresem badania uzyskano dla następujących domen kwestionariusza SF-36: ogólne postrzeganie zdrowia, upośledzenie ról społecznych ze względu na stan emocjonalny, witalność oraz ogólna ocena zdrowia fizycznego. Ponad 40% pacjentów oceniając satysfakcję z leczenia, stwierdziła, że ich jakość życia uległa poprawie, natomiast ponad połowa wskazała, że jakość życia pozostała na tym samym poziomie.

Ocenę występowania zaostrzeń POChP przeprowadzono w 2 badaniach wskazanych przez wnioskodawcę (AlphaNet oraz Lieberman 2000). W badaniu Lieberman 2000 ocena ta ograniczała się do infekcji układu oddechowego, raportowanych przez pacjentów w ankiecie internetowej jako stan zwiększonej intensywności kaszlu, produkcji plwociny, często ze zmianą jej koloru, niekiedy przebiegający z gorączką i wymagający zwykle zastosowania antybiotyków oraz czasami hospitalizacji. Analiza statystyczna wykonana przez autorów publikacji za pomocą testu χ^2 wykazała, że istnieje istotna statystycznie różnica na korzyść wnioskowanej interwencji pomiędzy odsetkiem chorych, u których odnotowano mniej niż 2 infekcje na rok oraz co najmniej 2 infekcje na rok pomiędzy grupą pacjentów nieleczonych za pomocą terapii suplementacyjnej a pacjentami stosującymi A1PI oraz w ramach grupy chorych przyjmujących A1PI analizując okres czasu po rozpoczęciu terapii względem okresu przed rozpoczęciem leczenia. W badaniu AlphaNet również wykazano, że terapia A1-PI korzystnie wpłynęła na redukcję liczby zaostrzeń (przypadających na rok), jednak podobnie jak w przypadku oceny jakości życia, autorzy publikacji Campos 2009 wskazują, że może być to rezultatem zwiększonego rozpowszechnienia stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela. Nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w częstości hospitalizacji po wprowadzeniu terapii suplementacyjnej.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania eksperymentalne

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa na podstawie danych z badań RCT: EXACTLE i RAPID.

Tabela 20. Kluczowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii A1PI pochodzące z badań RCT

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	A1PI		BSC		OR	Wartość p	RD	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N				
Zgony	RAPID (Chapman 2015)	1 (1,1)	93	3 (3,4)	87	0,30 (0,03; 2,98)	0,307	-0,02 (-0,07; 0,02)	0,287

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	A1PI		BSC		OR	Wartość p	RD	Wartość p
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem	EXACTLE (Dirksen 2009)	37 (97,4)	38	38 (97,4)	39	0,97 (0,06; 16,15)	0,985	-0,00 (-0,07; 0,07)	0,985
	RAPID (clinicaltrials.gov)	90 (96,8)	93	84 (96,6)	87	1,07 (0,21; 5,46)	0,934	0,00 (-0,05; 0,05)	0,934
	Metaanaliza badań EXACTLE i RAPID					1,05 (0,26; 4,28)	0,950	0,00 (-0,04; 0,04)	0,950
Poważne zdarzenia niepożądane	EXACTLE (Dirksen 2009)	10 (26,3)	38	18 (46,2)	39	0,42 (0,16; 1,09)	0,073	-0,2 (-0,41; 0,01)	0,064
	RAPID (clinicaltrials.gov)*	28 (30,1)	93	28 (32,2)	87	0,91 (0,48; 1,71)	0,764	-0,02 (-0,16; 0,11)	0,764
	Metaanaliza badań EXACTLE i RAPID					0,71 (0,42; 1,2)	0,208	-0,07 (-0,19; 0,04)	0,202
Reakcje nadwrażliwości	RAPID (Chapman 2015)	15 (16,1)	93	17 (19,5)	87	0,79 (0,37; 1,70)	0,550	-0,03 (-0,15; 0,08)	0,550

* Wg publikacji Chapman 2015 dane te odnoszą się do TEAE (ang. *treatment emergent adverse events*), czyli zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.

W badaniu EXACTLE nie odnotowano zgonów, natomiast w badaniu RAPID liczba zgonów w grupie leczonej A1PI była niższa niż w grupie PLC, różnica ta nie jest istotna statystycznie. Nie uzyskano istotnych statystycznie wyników dla porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych i reakcji nadwrażliwości.

Istotną statystycznie różnicę między grupami na niekorzyść badanej interwencji uzyskano w przypadku występowania pokrzywki w miejscu iniekcji – prawie 8-krotnie częściej pojawiała się w grupie A1PI, ciężkich zaburzeń układu oddechowego w postaci POChP (ok. 5-krotnie większa szansa wystąpienia zdarzenia tego typu), bólu jamy ustnej i gardła (2-krotnie częściej), kaszlu (prawie 3-krotnie częściej), duszności (ok. 3-krotnie częściej). Natomiast w grupie stosującej terapię suplementacyjną istotnie statystycznie rzadziej dochodziło do zakażeń dróg oddechowych. Omawiane różnice zaobserwowano w badaniu RAPID.

Pozostałe dane dotyczące bezpieczeństwa znajdują się w rozdziale 4.10 AKL wnioskodawcy.

Badanie RAPID-OLE

W fazie open-label badania RAPID zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,9% uczestników. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych doszło u 36,4% badanych. Szczegółowe dane znajdują się w rozdziale 4.12.3. AKL wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo na podstawie badań obserwacyjnych

Oceny parametrów bezpieczeństwa dokonano jedynie w jednoramiennym badaniu obserwacyjnym – Wencker 1998. W trakcie trwania badania (średni okres obserwacji wyniósł 37,8 mies.) odnotowano 59 zgonów, co stanowi 13,3% liczby chorych włączonych do analizy (443). W przypadku żadnego ze zgonów nie stwierdzono związku ze stosowanym leczeniem. Zgłoszono 124 reakcje niepożądane, które wystąpiły u 65 pacjentów. Jak podają autorzy publikacji Wencker 1998, u większości chorych były to typowe reakcje związane z dożylnym podaniem produktów białkowych: gorączka/dreszcze (3,8% osób), pokrzywka (4,1%), nudności i wymioty (4,7%), zmęczenie (1,6%). Odnotowano 5 ciężkich reakcji wymagających interwencji medycznej lub hospitalizacji: u 4 chorych była to reakcja anafilaktyczna, u 1 pacjenta było to zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca. W przypadku 3 pacjentów doszło do rezygnacji z kontynuacji terapii ze względu na powtarzające się reakcje w postaci gorączki i dreszczy, do których dochodziło bezpośrednio po podaniu leku. Nie stwierdzono żadnych zakażeń wirusowych związanych z podaniem leku.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Prolastin, spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Prolastin

ChPL leku Prolastin jako przeciwwskazania do stosowania terapii suplementacyjnej podaje izolowany niedobór IgA w przypadku stwierdzenia przeciwciał przeciw IgA, ze względu na możliwość reakcji alergicznych, w tym wstrząsu anafilaktycznego oraz nadwrażliwość na AAT lub substancje pomocnicze.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione w ChPL to m.in.:

- należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością krążenia i innych pacjentów zagrożonych nadmiernym obciążeniem układu krążenia ze względu na możliwość przemijającego zwiększenia objętości krwi krążącej;
- należy rozważyć wykonanie szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B u pacjentów systematycznie lub wielokrotnie leczonych inhibitorami proteinazy uzyskanymi z ludzkiego osocza;
- ze względu na fakt, że palenie tytoniu ogranicza skuteczność preparatu Prolastin, pacjentom należy stanowczo zalecić zaprzestanie palenia.

ChPL podaje, że w trakcie leczenia produktem Prolastin mogą wystąpić gorączka, objawy grypopodobne, duszność, pokrzywka, nudności oraz reakcje immunologiczne: pokrzywka lub duszność, bóle stawowe oraz w bardzo rzadkich przypadkach anafilaksja. Wskazuje także na ryzyko transmisji wirusów ze względu na krwiopochodność preparatu.

W ramach okresowego raportu oceny bezpieczeństwa (PSUR), dotyczącego leków Prolastin i Prolastin C (produkt powstający w wyniku ulepszonego procesu oczyszczania względem leku Prolastin), doniesiono o 96 ciężkich zdarzeniach niepożądanych oraz 4 ciężkich działaniach niepożądanych, z czego 2 były potencjalnie związane z leczeniem i nieoczekiwane. Jako zagrożenia związane ze stosowaniem leku wskazano reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości na lek oraz zakażenie czynnikami patogennymi.

Wnioskodawca w ramach AKL zaprezentował informacje dotyczące najnowszych dokumentów FDA odnoszących się do produktów leczniczych zawierających A1PI: Aralast, Aralast NP, Glassia, Prolastin, Prolastin C, Zemaira. Wskazano w nich ryzyko transmisji czynników zakaźnych powodujących choroby wirusowe, czy chorobę Creutzfeldta-Jakoba, konieczność ścisłej kontroli chorego podczas terapii, szczególnie pod względem możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości i natychmiastowego przerwania leczenia, gdy taka reakcja wystąpi. Do najczęściej wymienianych w tych opracowaniach działań niepożądanych należą: bóle głowy, nudności, infekcje dróg oddechowych.

W bazie ADRR na dzień 21 maja 2017 r. zgłoszono 423 zdarzenia niepożądane dla alfa-1 antytrypsyny. Najwięcej zgłaszanych zdarzeń należało do następujących kategorii: choroby zakaźne i pasożytnicze (160), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (140) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (111). Odnotowano 30 przypadków zaburzeń układu immunologicznego. Ponadto należy zwrócić uwagę, że w bazie znajdują się informacje na temat 9 chorych, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna, 3 pacjentów z szokiem anafilaktycznym oraz 2 z reakcją anafilaktoidalną. Zgłoszono 2 przypadki zakażeń HCV oraz 1 przypadek zakażenia HIV. Natomiast w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre, do 25 maja 2017 r. zgłoszono 3112 reakcji niepożądanych związanych z przyjmowaniem alfa-1 antytrypsyny. 1235 zgłoszeń dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, w tym 229 zgonów. Duża liczba zgłoszeń (877) dotyczyła również zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz chorób zakaźnych i pasożytniczych (813). Odnaleziono 3 doniesienia na temat zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C oraz 3 doniesienia dotyczące infekcyjnego zapalenia wątroby bez wskazania przyczyny.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opiera się na dwóch badaniach RCT: EXACTLE i RAPID, z czego tylko jedno badanie, mające charakter eksploracyjny, zostało przeprowadzone z wykorzystaniem wnioskowanego produktu leczniczego (EXACTLE). Ponadto uwzględniono wyniki fazy open-label badania RAPID oraz dokonano oceny skuteczności praktycznej na podstawie badań obserwacyjnych. Wnioskodawca dodatkowo przedstawił również wyniki 6 opracowań wtórnych, jednak wykorzystane w nich dowody, m.in. badania, w których stosowano A1PI w dawce innej niż wnioskowana, stanowią ograniczenie możliwości wnioskowania na ich podstawie w ramach rozpatrywanego w AKL problemu. Szczegółowy opis odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów znajduje się w załączniku 10.4 do AKL. Dwa najnowsze opracowania, uwzględniające wyniki badania RAPID w odmienny sposób interpretują zebrane dowody (Gøtzsche 2016, ATS/ERS 2016). Autorzy przeglądu Cochrane – Gøtzsche 2016 stwierdzają brak dowodów świadczących o efektywności klinicznej terapii suplementacyjnej oraz zwracają uwagę na jej wysokie koszty. Podkreślają również potrzebę przeprowadzenia badań, w których ocenianymi punktami końcowymi nie byłyby surowaty. Wnioskodawca przedstawił krytyczną ocenę przeglądu Gøtzsche 2016, dokonaną przez Medyczno-Doradczy Komitet Naukowy (MASAC, ang. *Medical and Scientific Advisory Committee*) fundacji Alpha-1, działającej na rzecz pacjentów z AATD. Skrytykowano elementy metodologii przeglądu oraz zwrócono uwagę, że wnioski autorów opracowania są niezgodne z wynikami badań. Autorzy publikacji ATS/ERS 2016 uznają najnowsze dowody skuteczności A1PI za silne.

W zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych analiza skuteczności na podstawie badań RCT oraz ich metaanalizy wykazała istotnie statystycznie większy roczny wskaźnik zaostrzeń POChP z uwzględnieniem narażenia w grupie A1PI dla wartości MD między grupami przy uwzględnieniu populacji per protocol w badaniu RAPID. Pozostałe różnice dla punktów istotnych klinicznie nie uzyskały istotności statystycznej. W ramach oceny jakości życia wg kwestionariusza SGRQ w przypadku obu grup ogólna ocena jakości, domena aktywności oraz domena wpływu na życie uległy pogorszeniu, natomiast zmiana w grupie leczonej A1PI była mniejsza niż w grupie PLC. Różnica wyników w domenie wpływu na życie świadczyła na niekorzyść wnioskowanej interwencji. W domenie objawów zauważono różnicę w kierunku zmian między grupami (badanie RAPID) – w grupie A1PI doszło do poprawy wyniku, jednak wyniki te obciążone są niepewnością ze względu na wysokie wartości SD dla tego parametru. Również w zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących występowania i przebiegu zaostrzeń nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami, a ich wyniki, poza liczbą osób hospitalizowanych z powodu zaostrzeń POChP wskazują na gorszą skuteczność terapii suplementacyjnej. Istotnie statystycznie wyniki przemawiające za wyższą skutecznością wnioskowanego leku uzyskano w badaniu RAPID oraz w ramach metaanalizy badań dla pierwszorzędownego, surogatowego punktu końcowego służącego do oceny progresji rozedmy wśród chorych na AATD, a także dla tego punktu wyrażonego w postaci rocznego współczynnika zmiany w badaniu RAPID. Grupa A1PI uzyskała gorszy wynik w ocenie wydolności wysiłkowej za pomocą testu ISWT (badanie RAPID, należy zwrócić uwagę na wysokie wartości SD) oraz w ocenie wartości średniego spadku wartości FEV1 w wartościach bezwzględnych (EXACTLE) i względnych (RAPID).

Analizę skuteczności praktycznej analitycy Agencji ograniczyli do 3 badań obserwacyjnych, w których oceniano istotne klinicznie punkty końcowe. W badaniu Tonelli 2009 oceniano wpływ terapii na 5-letni współczynnik śmiertelności. Otrzymano wyższy wynik w grupie przyjmującej A1PI, nieistotny statystycznie. Na podstawie wyników badania AlphaNet uzyskano spójne z RCT wyniki dotyczące wpływu wnioskowanego leku na ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza SGRQ, jednak jako przyczynę wolniejszych zmian w jakości życia po rozpoczęciu terapii suplementacyjnej autorzy publikacji Campos 2009 wskazali zwiększone zużycie długo działających leków rozszerzających oskrzela, które było elementem złożonej interwencji ocenianej w tym badaniu. Czynnikiem ten może również odpowiadać za zaobserwowaną redukcję liczby zaostrzeń po rozpoczęciu terapii. Jednak w badaniu Lieberman 2000 również wykazano wpływ A1PI na spadek częstości zaostrzeń w postaci infekcji układu oddechowego. Wyniki badania AlphaNet dotyczące oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 oraz satysfakcji pacjentów z leczenia wskazują, że jakość życia po rozpoczęciu leczenia w przypadku części pacjentów ulegała poprawie, a różnice względem okresu przed terapią były istotne statystycznie dla następujących domen kwestionariusza SF-36: ogólne postrzeganie zdrowia, upośledzenie ról społecznych ze względu na stan emocjonalny, witalność oraz ogólna ocena zdrowia fizycznego.

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniach RCT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną A1PI a pacjentami przyjmującymi wyłącznie BSC w zakresie występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych i reakcji nadwrażliwości. W badaniu obserwacyjnym Wencker odnotowano 59 zgonów (13,3%), jednak stwierdzono brak ich związku z podawanym leczeniem. Ponadto zauważono typowe reakcje związane z dożylnym podaniem produktów białkowych: gorączka/dreszcze, pokrzywka, nudności i wymioty, zmęczenie. Zarówno ChPL produktu Prolastin, dokumenty FDA, jak i PSUR podkreślają ryzyko transmisji wirusów związane z podawaniem preparatu krwiopochodnego oraz ryzyko reakcji nadwrażliwości.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy była ocena opłacalności refundacji leku Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy) w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%).

Interwencje

- Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy) + leczenie standardowe (BSC)
- Leczenie standardowe (BSC) (leczenie objawowe odpowiadające leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc)

Perspektywa

- NFZ
- Wspólna (NFZ + pacjent)

Technika analityczna

- Analiza kosztów-efektywności (CEA)
- Analiza koszty-użyteczność (CUA)

Horyzont czasowy

- 40-letni

Horyzont 40-letni jest w analizie tożsamy z horyzontem dożywotnim.

Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dostosowanego do warunków polskich modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszybie MS Excel.

Model w ramieniu BSC składa się z 4 stanów (zgodnie z klasyfikacją stanów zdrowia według rekomendacji GOLD) opisujących poziom zaawansowania choroby określony za pomocą FEV1 (badanie spirometryczne natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej):

- $FEV1 \geq 80\%$ – łagodny,
- $50\% \leq FEV1 < 80\%$ – umiarkowany,
- $30\% \leq FEV1 < 50\%$ – ciężki,
- $FEV1 < 30\%$ – bardzo ciężki.

Ze względu na fakt, iż wskazaniem do stosowania leku Prolastin jest poziom FEV1 na poziomie 35-60%, co nie jest zgodne z klasyfikacją GOLD, w analizie wyróżniono następujące stany zdrowia:

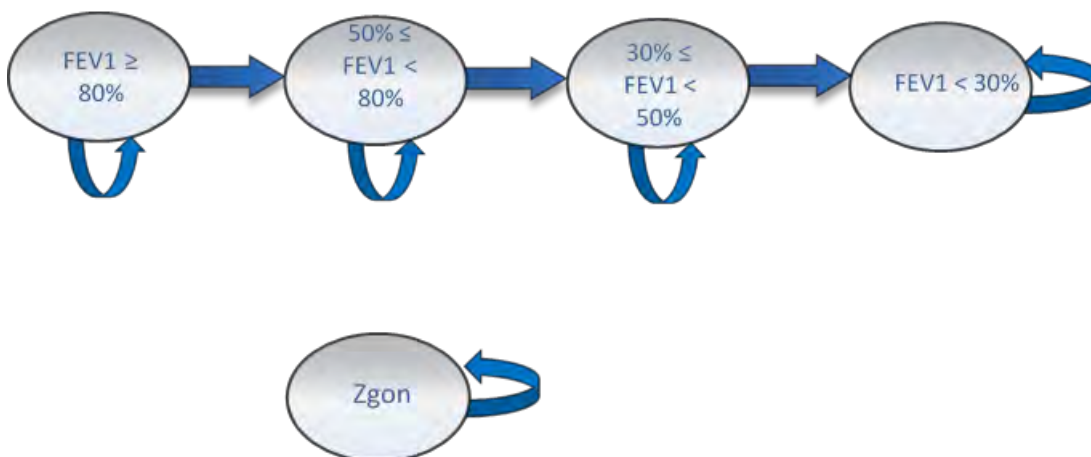
- $FEV1 \geq 80\%$ - łagodny,
- $60\% \leq FEV1 < 80\%$ – umiarkowany – nieleczony lekiem Prolastin,
- $50\% \leq FEV1 < 60\%$ – umiarkowany – leczony lekiem Prolastin,
- $35\% \leq FEV1 < 50\%$ – ciężki – leczony lekiem Prolastin,

- $30\% \leq FEV1 < 35\%$ – ciężki – nieleczoney lekiem Prolastin,
- $FEV1 < 30\%$ – bardzo ciężki.

W modelu nie uwzględniono możliwości dokonania przeszczepienia płuc, ze względu na rzadkość realizacji tej procedury w Polsce, a także braku danych dotyczących przeszczepienia płuc u pacjentów z AATD.

Zgon pacjenta może nastąpić w każdym z analizowanych stanów. Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami w modelu przedstawia schemat poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 46]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Początkowy wiek pacjenta w modelu został ustalony na 50 lat (zaokrąglenie w górę) na podstawie danych uzyskanych od eksperta klinicznego, prowadzącego rejestr chorych i diagnostykę genetyczną w Polsce. Rozkład początkowy chorych przyjęto na podstawie publikacji Boros 2012, w której rozkład pacjentów wyznaczono w oparciu o kryteria GOLD dla POChP.

Skuteczność kliniczna

Efektywność leczenia i prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami

W analizie ekonomicznej jako miarę efektywności klinicznej przyjęto spowolnienie progresji rozedmy płuc ocenianej parametrem FEV1. W badaniach włączonych do analizy klinicznej (RAPID i EXACTLE) ocena progresji rozedmy płuc prowadzona była na podstawie zmian w tomografii komputerowej i oceniana w momencie rozpoczęcia i zakończenia badania. W celu dostosowania otrzymanych w badaniach wyników do założeń analizy ekonomicznej w zakresie długości cyklu (1 rok), wartości zmian w badaniu tomograficznym w horyzoncie badania podzielono przez długość jego trwania. Jednocześnie w celu uzyskania danych dla parametru FEV1 zmapowano zmianę roczną wyników uzyskanych w tomografii komputerowej na zmianę roczną w wyniku spirometrycznym. Powyższego oszacowania dokonano na podstawie publikacji Parr 2006, w której wskazano związek pomiędzy wartościami parametrów tomograficznych i spirometrycznych FEV1.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu oszacowano na podstawie symulacji stochastycznej odsetków chorych z parametrem FEV1. W analizie podstawowej przyjęto rozkład Gamma, który jest dodatnio skośny i w związku z tym obejmuje pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą. Wartość maksymalną parametru FEV1 dla chorych leczonych i nieleczonych enzymatyczną terapią zastępczą, obliczono na podstawie publikacji Stockley 2010. Wartość tę wykorzystano do oceny FEV1 początkowego. Wartość FEV1 początkową teoretyczną i końcową teoretyczną obliczono z wykorzystaniem symulacji. Wartości te zostały wykorzystane do obliczenia prawdopodobieństw przejść między stanami. Dla danych dotyczących skuteczności z badania EXACTLE i RAPID generowane są takie same macierze prawdopodobieństw przejść.

Szczegółowe zestawienie prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami znajdują się w rozdziale 7.2 AE wnioskodawcy, str. 51-52.

Śmiertelność

Prawdopodobieństwo przejść do stanu śmierć przyjęto na podstawie wyników badania The A-AT Group. W ramieniu leku Prolastin uwzględniono wyliczony w publikacji współczynnik RR dla prawdopodobieństwa śmierci osób leczonych (0,21 dla chorych z FEV1 35-50% i 0,75 dla pacjentów z FEV1 50-60%). U osób nieleczonych prawdopodobieństwo obliczono na podstawie publikacji Stoller 2005. Oszacowania te zostały skorygowane o prawdopodobieństwa zgonu dla populacji generalnej.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leku Prolastin, koszty diagnostyki niedoboru alfa-1 antytrypsyny, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym, koszty podania leku Prolastin oraz koszty związane z terapią BSC, w tym: koszty hospitalizacji w grupie JGP D46, koszt wizyty w poradni/ambulatorium, koszt tlenoterapii w warunkach domowych, koszt opieki paliatywnej, koszt farmakoterapii stosowanej w ramach leczenia standardowego. Ze względu na fakt, iż w AKL nie zaobserwowano różnic w występowaniu poważniejszych zdarzeń niepożądanych, przyjęto, iż leczenie działań niepożądanych będzie odbywało się w ramach podania leku przez personel medyczny i nie uwzględniono kosztu leczenia powikłań jako odrębnej kategorii kosztów. Zużycie zasobów oszacowano na podstawie publikacji Boros 2012 i wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

Koszty leku Prolastin i jego podania

Genę leku Prolastin uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego. W obliczeniach uwzględniono [redacted] [redacted]). Przyjęto, iż lek podawany jest raz w tygodniu w dawce 60 mg/kg masy ciała.

Tabela 21. Cena leku Prolastin – źródło AE wnioskodawcy

Nazwa produktu leczniczego	Opakowanie	RSS	CZN	UCZ	CHB	Koszt NFZ	[redacted]
Prolastin	1000 mg	Bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		Z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Średnią liczbę dawek przyjętych jednorazowo przez pacjenta obliczono na podstawie rozkładu normalnego masy ciała pacjentów jako 4,84 fiołki. Rozkład ten wyznaczono na podstawie średniej masy ciała Polaków (badanie Estymator) oraz odchylenia standardowego masy ciała w populacji amerykańskiej na podstawie publikacji Portier 2007. Wnioskodawca założył, iż odchylenie standardowe w populacji polskiej i amerykańskiej jest zbliżone.

Pacjenci stosujący lek Prolastin w modelu przyjmują jednocześnie terapię BSC.

W analizie przyjęto, iż pierwsze 3 podania leku odbędą się w szpitalu lub przychodni/ambulatorium, natomiast kolejne wlewy dożylnie leku, trwające około 1 godziny będzie przeprowadzała pielęgniarka środowiskowa w domu pacjenta. Tym samym przyjęto jedynie koszt związany z podaniem pierwszych trzech dawek leku (3*104,00 zł).

Koszty kwalifikacji do terapii

W kosztach diagnostyki do programu lekowego uwzględniono koszt badania CRP, przeprowadzenie badania genetycznego metodą genotypowania i/lub fenotypowania, oznaczenie przeciwciała klasy IgA, badanie spirometryczne z próbą rozkurczową, badanie objętości płuc metodą pletyzmograficzną, tomografię komputerową klatki piersiowej. Koszty wyznaczono w oparciu o zarządzenia NFZ. Nie uwzględniono natomiast kosztu wykonania testu na obecność kotyniny. Jako uzasadnienie wskazano brak świadczenia w koszyku świadczeń gwarantowanych oraz niski koszt.

Koszty monitorowania i oceny skuteczności terapii

Badania realizowane w ramach monitorowania i oceny skuteczności terapii obejmują: oznaczenie stężenia alfa-1 antytrypsyny (dwa razy w roku), test na obecność kotyniny (dwa razy do roku) (koszt wykonania testu nie został uwzględniony w analizie) oraz oceny objętości płuc metodą pletyzmograficzną (raz w roku). Koszt badań wyznaczono w oparciu o koszty świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Monitorowanie pacjentów przyjmujących BSC odbywa się w ramach wizyt w poradni/ambulatorium.

Koszty związane z terapią standardową

Rodzaj świadczeń realizowanych w ramach terapii standardowej, odsetek pacjentów z nich korzystających oraz liczbę zrealizowanych wizyt/świadczeń w modelu określono na podstawie publikacji Boros 2012 oraz opinii ekspertów klinicznych. Na podstawie publikacji Lieberman 2000 przyjęto, iż pacjenci przyjmujący lek Prolastin rzadziej będą korzystali ze świadczeń opieki zdrowotnej. Na podstawie powyższego badania przyjęto, iż ryzyko względne występowania zaostrzeń w grupie przyjmującej Prolastin w porównaniu z grupą BSC będzie wynosiło $RR = 0,33$.

W modelu uwzględniono koszty związane z hospitalizacją, wizytami w poradni/ambulatorium, koszty terapii tlenowej, pobytu w hospicjum i koszty farmakoterapii.

Koszt hospitalizacji wyznaczono jako koszt pobytu na oddziale finansowany w ramach grupy JGP D:46: POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego na podstawie zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Powyższe dane posłużyły do oszacowania średniego rocznego kosztu hospitalizacji w podziale na poszczególne stany zdrowia wyróżnione w modelu.







Koszt wizyt w poradni przyjęto na podstawie zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ oraz średniej wartości punktu wyznaczonej na podstawie danych dotyczących 6 wybranych placówek dostępnych w Informatorze o umowach NFZ. Na podstawie powyższych danych oszacowano średni roczny koszt wizyt w podziale na poszczególne stany zdrowia wyróżnione w modelu.

Koszt tlenoterapii w warunkach domowych ustalono na podstawie katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie oraz wyznaczonej średniej wartości punktu w 6 losowo wybranych ośrodkach na podstawie Informatora o umowach NFZ. Na podstawie opinii eksperta przyjęto, iż roczna liczba tlenoterapii wynosi 4.

Koszty pobytu w hospicjum zostały uwzględnione w przypadku opieki nad pacjentami z $FEV1 < 30\%$. Ze względu na fakt, iż jeden ekspert kliniczny w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazał, iż opiece takiej mogą podlegać pojedynczy pacjenci, jednak nie określił średniego czasu pobytu w hospicjum, w analizie wnioskodawcy przyjęto, iż 5% chorych znajduje się pod opieką ośrodków. Średni czas pobytu w hospicjum ustalono na podstawie Sprawozdania z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej na 83 dni. Koszty natomiast ustalono na podstawie Zarządzenia 73/2013/DSOZ Prezesa NFZ oraz wartości punktu ustalonego na podstawie danych zaczerpniętych z Informatora o umowach NFZ dotyczących 6 ośrodków.

Koszt farmakoterapii stanowią koszty leczenia objawowego rozedmy płuc w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Udział poszczególnych schematów terapeutycznych ustalono na podstawie opinii eksperta.

Tabela 22. Udział schematów terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego.

Stan	Schemat	Udział
Umiarkowany ($50\% \leq FEV1 < 80\%$)	LABA	
	LABA+iCS	
	LABA+SABA	
	LAMA	
	SAMA	
Ciężki ($30\% \leq FEV1 < 50\%$)	ICS+LABA+LAMA +SABA	

Stan	Schemat	Udział
	LABA+LAMA+SABA	■
	SAMA	■
	teofilina	■
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	ICS+LABA+LAMA +teofilina	■

Ceny leków zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Tabela 23. Wartości kosztów sumarycznych przyjęte w modelu ekonomicznym wnioskodawcy (zł)

Stan	Perspektywa NFZ
Koszt roczny Prolastin	
Wersja z RSS	
Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	■
Umiarkowany –nieleczony terapią A1-PI (60% ≤ FEV1 < 80%)	■
Umiarkowany – leczony terapią A1-PI (50% ≤ FEV1 < 60%)	■
Ciężki – leczony terapią A1-PI (35% ≤ FEV1 < 50%)	■
Ciężki – nieleczony terapią A1-PI (30% ≤ FEV1 < 35%)	■
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	■
Wersja bez RSS	
Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	■
Umiarkowany –nieleczony terapią A1-PI (60% ≤ FEV1 < 80%)	■
Umiarkowany – leczony terapią A1-PI (50% ≤ FEV1 < 60%)	■
Ciężki – leczony terapią A1-PI (35% ≤ FEV1 < 50%)	■
Ciężki – nieleczony terapią A1-PI (30% ≤ FEV1 < 35%)	■
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	■
Koszt roczny BSC	
Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	41,13
Umiarkowany (50% ≤ FEV1 < 80%)	2 243,80
Ciężki (30% ≤ FEV1 < 50%)	4 620,76
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	7 800,21

Użyteczności stanów zdrowia

W przeprowadzonym w ramach AE wnioskodawcy przeglądzie nie odnaleziono badań, w których dokonano oceny jakości życia chorych w zależności od wyróżnionych w modelu stanów zdrowia. W związku z powyższym wykorzystano dane z publikacji dostarczone przez zamawiającego. Dane dotyczą populacji z POChP. Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na brak danych dotyczących jakości życia w populacji pacjentów przyjmujących Prolastin oraz ze względu na fakt, iż w badaniach RCT włączonych do analizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją badaną a BSC w zakresie jakości życia (kwestionariusz SGRQ), w modelu przyjęto takie same wartości jakości życia dla terapii wnioskowanej i BSC. Jednocześnie jednak przyjęto, iż w ramieniu chorych leczonych lekiem Prolastin w każdym z analizowanych stanów jakość życia jest wyższa o 0,043.

Tabela 24. Jakość życia według EQ-5D w poszczególnych stanach zdrowia wykorzystane w AE wnioskodawcy

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	Źródło
Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	0,79	Gani 2010
Umiarkowany – nieleczonej terapią A1-PI (60% ≤ FEV1 < 80%)	0,75	
Umiarkowany – leczonej terapią A1-PI (50% ≤ FEV1 < 60%)	0,75	
Ciężki – leczonej terapią A1-PI (35% ≤ FEV1 < 50%)	0,65	
Ciężki – nieleczonej terapią A1-PI (30% ≤ FEV1 < 35%)	0,65	
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	0,50	Groen 2004

Jakość życia pacjentów w modelu skorygowano o wartości dla populacji generalnej pochodzące z badania Golicki 2015.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytocznymi HTA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę.

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej AE, perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	Prolastin	BSC	Prolastin	BSC
Koszt leczenia [zł]	2 154 584	45 085		
Koszt inkrementalny [zł]	2 109 499			
Efekt [QALY]	9,01	6,88	9,01	6,88
Efekt inkrementalny [QALY]	2,13			
ICUR [zł/QALY]	989 008			

LY – lata życia; QALY – lata życia skorygowane o jakość

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Prolastin w połączeniu z BSC w ramach programu lekowego w miejsce terapii BSC wiąże się z wyższymi kosztami, ale jest bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania Prolastin vs BSC wyniósł 989 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając [redacted]. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 zł).

Przedstawione w AE wnioskodawcy koszty z perspektywy wspólnej różnią się jedynie nieznacznie od kosztów z perspektywy NFZ, stąd nie przedstawiono ich w niniejszej analizie.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 148,14 zł w wersji bez RSS oraz [REDACTED].

Oszacowane wartości ceny progowej są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto ([REDACTED] zł).

W związku z wykazaniem przewagi leku Prolastin nad BSC w zakresie skuteczności w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości dla parametrów, które w jego opinii obciążone są największą niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

Tabela 26. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności, perspektywa NFZ, bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]
Wariant podstawowy	989 008	nd
Brak dyskontowania	991 601	0,26%
Dzielenie fiolek pomiędzy pacjentów	888 237	-10,19%
Kalkulacja liczby wykorzystanych dziennie fiolek na podstawie średniej masy ciała przeciętnego mieszkańca Polski	1 020 689	3,20%
Wykorzystanie rozkładu normalnego do konstrukcji macierzy przejść	1 017 987	2,93%
Brak uwzględnienia w prawdopodobieństwie zgonu pacjentów z AATD śmiertelności populacji generalnej	895 795	-9,42%
Śmiertelność związana z AATD na podstawie publikacji Stoller	1 934 099	95,56%
Śmiertelność związana z AATD na podstawie publikacji Stoller + A-AT Group	1 213 741	22,72%
Uwzględnienie wyników badania EXACTLE	989 008	0,00%
Brak przyjęcia wzrostu wartości QoL u chorych leczonych w ramach terapii augmentacyjnej	1 168 122	18,11%
Uwzględnienie minimalnego kosztu dobowego za 1 mg leku w farmakoterapii BSC	988 854	-0,02%
Uwzględnienie maksymalnego kosztu dobowego za 1 mg leku w farmakoterapii BSC	989 530	0,05%
Odsetek chorych poddawanych tlenoterapii – 20%	989 011	0,00%
Odsetek chorych przebywających w hospicjum – 10%	988 786	-0,02%
Długość pobytu w hospicjum – 14 dni	989 192	0,02%
Uwzględnienie w stanie FEV1 < 30% kosztu przeszczepienia płuc (prawdopodobieństwo przeszczepu oceniono jako 1 przypadek na 22 przeszczepienia)	994 995	0,61%
Uwzględnienie horyzontu czasowego, po którym krzywa przeżycia wygasa – 52 lata	979 329	-0,98%
Brak wpływu zaostrzeń na mniejszą częstotliwość świadczeń medycznych (RR = 1)	992 061	0,31%
Odchylenie standardowe masy ciała dla populacji polskiej – 18,82 kg	978 624	-1,05%
Koszt BSC oszacowany na podstawie najtańszych leków	988 511	-0,05%
Koszt BSC oszacowany na podstawie najdroższych leków	990 084	0,11%

nd – nie dotyczy

Do największego wzrostu wartości ICUR w stosunku do analizy podstawowej prowadzi przyjęcie braku zmniejszenia śmiertelności w grupie pacjentów leczonych lekiem Prolastin i przyjęcie śmiertelności dla poszczególnych stanów zdrowia dla pacjentów leczonych na podstawie publikacji Stoller 2005, wykorzystanej w analizie podstawowej do oszacowania śmiertelności w grupie nieleczonej. Założenie to jest bardziej wiarygodne od założenia z analizy podstawowej, gdyż w badaniach RCT włączonych do AKL nie wykazano różnicy w śmiertelności pacjentów (analiza bezpieczeństwa). Ponadto w badaniu obserwacyjnym Tonelli 2009 otrzymano wyższy wynik w grupie przyjmującej A1PI (wynik nieistotny statystycznie). Co więcej w badaniu AAT-Group wynik ryzyka względnego w grupie pacjentów z FEV1 ≥ 50%, wynoszący 0,75 nie był istotny statystycznie.

Istotność statystyczną uzyskano jedynie dla RR w grupie pacjentów z FEV1 mieszczącym się w zakresie 35-49% (RR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,50), $p < 0,001$).

Do największego spadku wartości ICUR prowadzi przyjęcie, iż istnieje możliwość dzielenia fiołki pomiędzy pacjentami.

W analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto, iż ryzyko zaostrzeń w ramieniu leku Prolastin jest znacznie niższe od ryzyka w grupie BSC (RR=0,33). Ze względu na fakt, iż podstawę tego założenia stanowią wyniki badania ankietowego, a wyniki RCT włączonych do AKL nie potwierdzają tego założenia, parametr ten należy uznać za obciążony niepewnością. W analizie wrażliwości pominięto jednak ocenę wpływu tego parametru na ICUR. Obliczenia własne analityków Agencji, uwzględniające takie samo ryzyko względne zaostrzeń w ramieniu A1-PI i BSC wykazały jednak niewielki wzrost ICUR w wariancie bez RSS (0,31% – 992 061,39 zł). Wpływ zmiany powyższego parametru na ostateczne wyniki analizy nie jest znaczący ze względu na fakt, iż założenie to wpływa jedynie na wzrost kosztów związanych z wizytami ambulatoryjnymi i hospitalizacją, natomiast główny koszt w analizie generowany jest przez sam lek.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W analizie skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki badania EXACTLE i RAPID. W badaniu RAPID wykazano przewagę terapii A1-PI nad BSC w zakresie zmiany całkowitej gęstości płuc mierzonej tomograficznie wskaźnikiem PD15 względem wartości początkowej w stanie całkowitej pojemności płuc oraz w stanie całkowitej pojemności płuc i stanie czynnościowej pojemności zalegającej łącznie. Należy zauważyć, iż wyniki uzyskane w badaniach klinicznych na potrzeby analizy ekonomicznej zostały przekształcone do wartości FEV1, pomimo iż w ww. badaniach oceniano średni roczny spadek FEV1 i średnią zmianę FEV1 względem początku badania. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 40-letni, który zgodnie z założeniem wnioskodawcy jest tożsamy z horyzontem dożywotnim.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W przeglądzie systematycznym y nie odnaleziono badań dotyczących jakości życia we wnioskowanej populacji. Wykorzystane badania zostały przekazane przez podmiot odpowiedzialny. Przy czym wyższa użyteczność w ramieniu leku Prolastin o 0,043 została przyjęta arbitralnie.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i horyzont czasowy

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów użyteczności jest zasadny, ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem – BSC w zakresie pkt. końcowych związanych ze zmianą całkowitej gęstości płuc mierzonej tomograficznie.

Jako komparator w analizie ekonomicznej wybrano leczenie objawowe odpowiadające leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Szerszy komentarz odnoszący się do wyboru komparatorów przez wnioskodawcę znajduje się w rozdziale 3.6.

Wybór dożywnego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy, ze względu na fakt, iż obturacja dróg oddechowych z rozedmą jest chorobą przewlekłą, a koszty terapii ponoszone są do końca życia pacjenta. Ze względu na brak danych długookresowych, oszacowania w dożywnym horyzoncie czasowym są jednak obarczone niepewnością. Co więcej w analizie przyjęto jako horyzont dożywny 40-letni horyzont czasowy. Po tym okresie w modelu pozostaje ok. 15% pacjentów leczonych i ok. 9% pacjentów nieleczonych lekiem Prolastin. Przyjmując, iż pacjenci wchodzący do modelu mają 50 lat, założenia prowadzące do przeżycia tak dużego odsetka pacjentów po upływie 40 lat wydają się zbyt optymistyczne. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której dokonał oszacowań dla 52-letniego horyzontu, w czasie którego krzywa przeżycia wygasa. Powyższe założenie analizy wrażliwości nie wpływa jednak na redukcję czasu przeżycia.

Ograniczenia założeń i struktury modelu

Głównym ograniczeniem założeń modelu jest brak wystarczających danych dotyczących skuteczności leku w AKL i oparcie analizy na wielu założeniach opartych na badaniach o niższej wiarygodności niż RCT. Model jest oparty o założenie, iż u pacjentów leczonych lekiem Prolastin dochodzi do spowolnienia progresji uszkodzenia płuc ocenianej parametrem spirometrycznym FEV1. Wnioskodawca nie przyjmuje jednak wartości uzyskanych dla wartości FEV1 w głównych publikacjach włączonych do AKL, a dokonuje przeliczenia wyników uzyskanych w badaniu tomograficznym. W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie odnaleziono również potwierdzenia dla założeń dotyczących zmniejszenia śmiertelności w grupie pacjentów przyjmujących Prolastin. Początkowy rozkład pacjentów w modelu przyjęto na podstawie publikacji Boros 2012, w którym zaprezentowano dane dla populacji z POChP, bez wskazania populacji z niedoborem alfa-1 antytrypsyny. Wnioskodawca wskazał, iż AATD wywołuje objawy tożsame z objawami POChP, w związku z czym nie wpływa na jakość analizy w sposób znaczący. Niemniej należy wskazać, iż ze względu na szybszy rozwój POChP w populacji pacjentów z AATD rozkład zaawansowania choroby w tej grupie chorych w praktyce może być inny.

W analizie podstawowej przyjęto, iż jeden pacjent cotygodniowo przyjmuje 4,84 fiołki leku Prolastin. Założenie to jest prawidłowe jedynie w odniesieniu do podania 3 pierwszych infuzji leku w ośrodku kwalifikującym do leczenia. Natomiast w przypadku podawania leku w warunkach domowych koszt leku powinien być rozliczany dla całych wydanych pacjentowi opakowań tj. 5 fiołek. Zgodnie z § 15 pkt. 4 zarządzenia nr 66/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne z późn. zm. rozliczeniu podlegają podane lub wydane świadczeniobiorcy leki w ilościach stanowiących ich wielokrotność bądź ułamek poszczególnych pozycji

w katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Natomiast zgodnie z pkt. 7 świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu. Należy przez to rozumieć, iż w przypadku podania pacjentowi leku w ramach hospitalizacji świadczeniodawca może uzyskać refundację jedynie za ilość podanego pacjentowi leku. Natomiast w przypadku wydania pacjentowi leku do podania w warunkach domowych rozliczeniu podlega koszt całego wydanego opakowania.

W modelu przyjęto, iż jedynie 3 pierwsze podania leku odbędą się w przystosowanym do tego ośrodku (szpital, przychodnia/ambulatorium), natomiast wszystkie kolejne podania będą odbywały się w domu chorego w ramach wizyty pielęgniarki środowiskowej. Powyższe założenie nie jest w pełni zgodne z zapisem programu lekowego, w którym założono, iż kolejne infuzje mogą odbywać się również w ośrodku kwalifikującym do programu i pod opieką specjalisty chorób płuc lub specjalisty chorób wewnętrznych lub specjalisty medycyny rodzinnej, w rejonowym ośrodku zdrowia. Powyższe założenie modelu ekonomicznego wpływa na obniżenie kosztów w ramieniu analizowanej interwencji (przy przyjęciu, iż koszt kolejnych podań jest taki sam jak 3 pierwszych wzrost ICUR wynosi o około 16 tys. zł zarówno w wariantcie z RSS i bez RSS).

Należy zauważyć, iż wyniki dotyczące zyskanych QALY (2,13) nie znajdują potwierdzenia w badaniach klinicznych zaprezentowanych w AKL wnioskodawcy. Wydaje się tym samym, iż właściwszym założeniem byłby scenariusz testowany w analizie wrażliwości – braku wzrostu QoL u pacjentów w ramieniu leku Prolastin. Przy uwzględnieniu powyższego założenia ICUR w perspektywie NFZ jest wyższy o 18% w porównaniu ze scenariuszem podstawowym i wynosi 1,2 mln zł.

W ramach wyszukiwania innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanych wskazań odnaleziono rekomendację NCPE 2016 oceniającą lek Respreeza (alfa-1 antytrypsyna), podawany w tej samej dawce. W analizie dane dotyczące skuteczności leku również zaczerpnięto z badania RAPID. W analizie tej inkrementalny efekt QALY oszacowano na 1,2, natomiast ICER wyniósł 581 322 euro (w przybliżeniu 2,5 mln zł). W rekomendacji wskazano na niepewność dotyczącą oszacowania ICER, przede wszystkim z powodu braku klinicznych dowodów na korzyści w odniesieniu do przeżycia. Wskazano również, że niepewność wynika z faktu, iż nie udowodniono związku pomiędzy zmniejszeniem gęstości płuc a śmiertelnością w populacji pacjentów z niedoborem AAT.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- *W modelu ekonomicznym w celu przedstawienia oceny progresji choroby w badaniach RAPID i EXACTLE przedstawiono funkcję mapującą parametr tomograficzny (mierzący stopień progresji rozedmy płuc, która jest punktem pierwszorzędowym w obu włączonych do analizy badaniach RCT) na parametr spirometryczny (FEV1), postać funkcji została dostarczona przez Zamawiającego. Ocena progresji w modelu została dokonana na podstawie parametru spirometrycznego, co wiąże się z niepewnością i możliwością braku precyzji przy mapowaniu parametrów;*
- *Macierz prawdopodobieństw przejść oszacowana została w modelu na podstawie symulacji stochastycznej w obliczu braku danych na temat prawdopodobieństw progresji choroby według stanów definiowanych przez GOLD;*
- *Prawdopodobieństwa przejścia dla leku Prolastin® w przedziałach FEV1 30-35% oraz 50-60% oparto na odsetkach zgodnych z symulacją stochastyczną zdefiniowaną w celu określenia macierzy prawdopodobieństw przejścia;*
- *Autorzy analizy nie dysponują danymi na temat rozkładu chorych według stanów zdrowia zdefiniowanych w analizie dla opisywanego problemu zdrowotnego. W obliczu podobieństwa objawów i nasilenia choroby w porównaniu do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zdecydowano się skorzystać*

z rozkładu przedstawionego dla wspomnianej jednostki chorobowej przedstawionego w publikacji Boros 2012;

- W analizie kosztów pominięto koszt testu na obecność kotyniny. Jednakże z uwagi na fakt, że badanie może zostać wykonane za pomocą smokolizera, można przypuszczać, że koszt badania jest znikomym i nie wpływa znacząco na wynik analizy;

Komentarz analityków agencji

Zgodnie z ostateczną wersją proponowanego Programu lekowego, przekazaną przez Ministerstwo Zdrowia oznaczenie kotyniny przeprowadza się w badaniu moczu, a nie przy użyciu smokolizera, tym samym nieuwzględnienie kosztu badania moczu wpływa na zaniżenie kosztów realizacji Programu.

- W analizie kosztowej założono, że 5% chorych w stanie terminalnym znajdzie się pod opieką hospicjum przez 30 dni. Wariant alternatywny testowany jest w analizie wrażliwości;
- W przypadku kosztu wizyty pielęgniarki środowiskowej – związanej z wykonaniem programu lub z opieką nad chorym w standardowym leczeniu nie jest możliwe dokładne oszacowanie kosztów generowanych dla systemu opieki zdrowotnej jako całości z uwagi na rozliczenie ryczałtowe przy pomocy stawki kapitałowej. W związku z tym w analizie nie przedstawiono kosztów wizyty i opieki pielęgniarki środowiskowej;
- W przeglądzie analiz dotyczących jakości życia w opisywanym problemie zdrowotnym nie odnaleziono publikacji, w których raportuje się jakość życia dla chorych w opisywanym wskazaniu w zależności od stanów zdrowia zdefiniowanych według kryteriów GOLD. Dlatego w analizie posłużono się wartościami QoL z publikacji dotyczących przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, które zostały dostarczone przez Zamawiającego wraz z modelem ekonomicznym;
- W przedstawionych w analizie klinicznej badaniach RCT nie raportowano zmian parametru tomograficznego w ujęciu rocznym a jedynie na początku badania (baseline) oraz po jego zakończeniu. Aby uzyskać roczną zmianę parametru tomograficznego podzielono wynik z końca badania przez okres jego trwania.

Ocena analityków Agencji:

- W analizie pominięto koszty cotygodniowego wlewu dożylnego leku w warunkach domowych, co może wpływać na obniżenie kosztów realizacji programu w ramieniu leku Prolastin. Wnioskodawca w piśmie, stanowiącym odpowiedź na brak spełniania wymagań minimalnych przez analizy, wskazał, iż koszt wizyty pielęgniarki środowiskowej jest kosztem ryczałtowanym i zależy od stawki kapitałowej. Tym samym ośrodek wysyłający pielęgniarki do domu chorego ma zapewnioną stałą kwotę przeznaczoną na realizację opisywanego świadczenia. W związku z tym koszt wizyty pokryty jest przez ośrodek wysyłający, a sama wizyta nie generuje kosztu dla systemu. Analitycy Agencji pragną zauważyć, iż świadczenia realizowane na rzecz pacjenta w ramach programu lekowego finansowane są na innych zasadach niż obowiązujące dla świadczeń realizowanych w POZ, AOS i opiece szpitalnej. Tym samym wykonanie w ramach programu lekowego wlewu dożylnego przez pielęgniarkę w domu pacjenta będzie generowało dodatkowe koszty związane z realizacją tego programu. Tym samym należy zauważyć, iż nieuwzględnienie kosztu wykonania wlewu dożylnego w domu pacjenta wpływa na zaniżenie kosztów terapii lekiem Prolastin.
- Dane dotyczące wyższej jakości życia w ramieniu pacjentów leczonych lekiem Prolastin (jakość życia wyższa o 0,043) zostały przyjęte arbitralnie i nie są zgodne z wynikami badań klinicznych przedstawionych w AKL. Stąd należy uznać, iż oszacowania dokonane w oparciu o to założenie cechują się dużą niepewnością i jako wariant podstawowy analizy w tym zakresie powinien zostać przyjęty scenariusz analizy wrażliwości, w którym przyjęto taką samą jakość życia pacjentów w tych samych stanach zdrowia w ramieniu leku Prolastin i BSC.
- W oszacowaniach jednorazowej dawki leku Prolastin przypadającej na jednego pacjenta przyjęto rozkład normalny dla masy ciała. Należy zauważyć, iż założenie to jest obciążone niepewnością.

Ponadto odchylenie standardowe dla masy ciała przyjęto na podstawie danych amerykańskich i istnieje prawdopodobieństwo, iż odchylenie to odbiega od odchylenia standardowego dla masy ciała w populacji polskiej. Niemniej w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto średnią masę osób dorosłych w Polsce.

- Wnioskowanie na temat zmniejszenia liczby zaostżeń w związku z terapią A1-PI oparto na wynikach badania ankietowego Lieberman 2010. Ankietę w badaniu pacjenci wypełniali samodzielnie, co wpływa na subiektywność udzielonych odpowiedzi. Należy zauważyć, iż w badaniu Lieberman skupiono się na analizie zaostżeń związanych z infekcjami układu oddechowego (w badaniu zadawano pytanie o ilość infekcji płuc). Natomiast w AE wnioskodawcy na podstawie wyników powyższej ankiety przyjęto niższą częstotliwość wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i konieczności prowadzenia terapii tlenowej w grupie pacjentów leczonych (RR=0,33). Tymczasem w badaniach RCT przedstawionych w analizie klinicznej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią A1-PI a placebo w zakresie średniego rocznego wskaźnika zaostżeń POChP oraz częstości hospitalizacji. W związku z powyższym należy uznać powyższe założenie jako wysoce niewiarygodne. Jednocześnie wpływa ono nieznacznie na zniżenie kosztów po stronie wnioskowanej technologii.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez analizę zmiennych pod kątem prawidłowości uzyskiwanych wyników oraz wprowadzenie skrajnych wartości parametrów.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przeprowadził również walidację zewnętrzną poprzez wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.

W publikacji Hay z 1991 (Stany Zjednoczone – źródło finansowania Rescon Inc. i Miles Inc.) roczny koszt terapii lekiem Prolastin u pacjentów z POChP oszacowano na około 30 tys. USD (112 245 zł – kurs USD z dnia 22.05.2017 r.). W analizie oszacowano współczynnik CLYS (ang. *cost per live-year saved*). Przy przyjęciu skuteczności terapii na poziomie 70% współczynnik CLYS wynosił 28 tys. – 72 tys. USD, natomiast przy założeniu niższej skuteczności – 30% współczynnik ten wahał się od 50 tys. do 128 tys. USD.

W publikacji Alkins 2000 (Stany Zjednoczone) oceniano efektywność kosztową terapii zastępczej AAT u pacjentów z AATD i POChP. Inkrementalny koszt terapii podawanej w dawce 60 mg/kg/tydzień za CLYS dla pacjenta z ciężkim niedoborem AAT i FEV1 < 50% o masie 70 kg wyniósł w analizie 13 971 USD (ok 53 tys. zł – kurs USD z dnia 18.05.2017 r.). Koszt inkrementalny był zależny przede wszystkim od stopnia redukcji śmiertelności. W przypadku zwiększenia efektu z 10 do 70% koszt inkrementalny CLYS uległ zmianie ze 152 941 USD do 7 330 USD.

W publikacji Glidea 2003 oceniono opłacalność terapii augmentacyjnej u pacjentów (wiek wejścia do modelu 46 lat) z ciężkim niedoborem AAT w następujących scenariuszach: braku terapii zastępczej, prowadzenia terapii przez całe życie pacjenta, prowadzenia terapii do momentu, gdy FEV1 przyjmie wartości <35%. W przypadku prowadzenia terapii przez całe życie uzyskane QALY wyniosło 7,19, natomiast koszt stosowania terapii zastępczej wyniósł 895 243 USD (ok. 3,4 mln zł – kurs USD z dnia 18.05.2017 r.).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z przyjęciem przez wnioskodawcę, iż w przypadku braku możliwości podziału fiołki między pacjentów NFZ finansuje koszt wydania 4,84 fiołki leku, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające obowiązujące przepisy prawne w tym zakresie. Przyjęto tym samym, iż w ramach podawania leku w warunkach domowych NFZ zwraca koszt wydania pacjentowi całego opakowania leku. Obliczeń własnych dokonano przy przyjęciu pozostałych założeń analizy podstawowej AE wnioskodawcy. Dawkę leku dla 3 pierwszych podań ustalono na poziomie 4,84 fiołki, natomiast kolejnych dawek na poziomie 5 fiołek.

Tabela 28. Obliczenia własne uwzględniające, iż NFZ pokrywa koszty wydania całych fiolek leku, perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	Prolastin	BSC	Prolastin	BSC
Analiza podstawowa				
ICUR [zł/QALY]	989 008		[redacted]	
Obliczenia własne				
Koszt leczenia [zł]	2 221 537	45 085	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	2 176 451		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	1 020 398		[redacted]	

Przyjęcie, iż NFZ dokonuje płatności za 5 fiolek leku wydanych pacjentowi nie zmienia wnioskowania z analizy, aczkolwiek koszty ponoszone przez płatnika są wyższe [redacted] zł, natomiast przy braku RSS 31 390 zł.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykorzystano dane dotyczące cen leków refundowanych pochodzące z Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2016 r. Obecnie obowiązującym dokumentem jest Obwieszczenie z dnia 26 kwietnia 2017 r. Niemniej analitycy Agencji odstąpili od wykonania obliczeń własnych odnoszących się do zmian cen leków i podstaw limitu, ze względu na niewielki wpływ kosztów leków stosowanych w ramach BSC na wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, iż terapia produktem Prolastin w połączeniu z BSC znacznie przekracza próg opłacalności (ponad 7 krotnie), a jednocześnie jest droższa i bardziej efektywna w porównaniu z terapią BSC.

Wyniki analizy odznaczają się jednak dużą niepewnością wynikającą z kilku istotnych ograniczeń. W AE w analizie podstawowej przyjęto wyższą śmiertelność pacjentów w ramieniu BSC na podstawie wyników nierandomizowanego badania. Co więcej ryzyko względne wynoszące 0,75 dla populacji pacjentów leczonych lekiem Prolastin vs. nieleczeni z FEV1 $\geq 50\%$ nie osiągnęło istotności statystycznej. Przyjęcie powyższych założeń nie jest zgodne z wynikami analizy klinicznej, w której nie wykazano różnic w śmiertelności ocenianej jako zdarzenie niepożądane. Co więcej w badaniu Tonelli 2009 śmiertelność w grupie stosującej wnioskowaną technologię była nieistotnie statystycznie wyższa. Dane dotyczące skuteczności w analizie ekonomicznej nie są zgodne z wynikami badań włączonymi do głównej analizy klinicznej wnioskodawcy. Oparte są one na surogatowych punktach końcowych – gęstość płuc oceniana w tomografii komputerowej, które na podstawie doniesień pochodzących z jednej publikacji zostały przeliczone na wyniki spirometryczne (FEV1), pomimo iż wyniki dla rocznej zmiany FEV1 były oceniane w analizie klinicznej. Jednakże wyniki w RCT przedstawionych w AKL nie uzyskały istotności statystycznej. Ponadto w AE wnioskodawcy przyjęto wyższą użyteczność stanów zdrowia pacjentów stosujących lek Prolastin w porównaniu do BSC o 0,043, bez podania źródła powyższego założenia. Tymczasem w AKL nie wykazano wpływu terapii wnioskowanym lekiem na wyższą jakość życia pacjentów.

Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów podawania leku w warunkach domowych, tłumacząc się trudnością w kalkulacji wydatków ponoszonych na opiekę pielęgniarki środowiskowej, której świadczenia finansowane są przez NFZ w ramach stawki kapitałowej. [redacted]

[redacted]. Ponadto w kalkulacji kosztów programu nie uwzględniono kosztów związanych z podawaniem leku w ośrodku specjalistycznym lub przez lekarza specjalistę. Te formy podania są uwzględnione w treści Programu lekowego. Ponadto nie rozgraniczono kosztów związanych z podaniem leku w warunkach szpitalnych (3 pierwsze podania) oraz wydania leku pacjentowi do podania w warunkach domowych. NFZ w ramach podania leku w szpitalu zwraca koszty podanej dawki, natomiast w przypadku wydania leku do domu zwracane są koszty całego wydanego opakowania. Wątpliwości budzi także przyjęcie mniejszej liczby zaostrzeń u pacjentów stosujących Prolastin na podstawie

wyników badania ankietowego, pomimo dostępności danych z RCT ocenianych w AKL (różnice nieistotne statystycznie), co w modelu przekłada się na zmniejszenie liczby hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych w ramieniu technologii wnioskowanej. Ponadto w analizie nie uwzględniono kosztów ponoszonych na badanie poziomu kotyniny, tłumacząc, iż badanie można wykonać smokolizerem. W treści programu lekowego udostępnionego przez MZ badanie to wykonywane jest z próbki moczu, co wiąże się z dodatkowymi kosztami. Powyższe ograniczenia wpływają na zniżenie kosztów stosowania leku Prolastin w ramach programu lekowego.

Największy wpływ na wzrost ICUR (wzrost o 95,56%) w analizie wrażliwości wnioskodawcy ma wpływ przyjęcie takiej samej śmiertelności pacjentów w różnych stanach zdrowia zależnych od FEV1 w ramieniu pacjentów stosujących lek Prolastin i w ramieniu pacjentów stosujących jedynie BSC na podstawie badania Stoller 2005. W świetle wyników przedstawionych w analizie klinicznej wariant ten wydaje się być bardziej prawdopodobny od założeń analizy podstawowej AE.

W ramach wyszukiwania innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanych wskazań odnaleziono rekomendację NCPE 2016 oceniającą lek Respreeza (alfa-1 antytrypsyna). W analizie tej inkrementalny efekt QALY był niższy o ok. 1, natomiast ICER wyniósł w przybliżeniu ok 2,5 mln zł. W analizie tej wskazano na niepewność dotyczącą oszacowania ICER, przede wszystkim z powodu braku klinicznych dowodów na korzyści w odniesieniu do przeżycia.

Wnioskodawca nie wskazał jednak kosztów powyższych działań w dostarczonych analizach.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedoboru inhibitora alfa-1-proteinazy (ICD-10 E88.0)”.

Horizont czasowy analizy

lipiec 2017 r. – czerwiec 2020 r. (3 lata).

Perspektywa

Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej – płatnika i pacjentów.

Porównywane scenariusze

Scenariusz „istniejący”

Zakłada brak refundacji leku Prolastin.

Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją leku Prolastin od 1 lipca 2017 r. w ramach programu lekowego.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leku Prolastin, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym, koszt podania leku Prolastin, oraz koszty związane z terapią BSC, w tym: koszt hospitalizacji w grupie JGP D46, koszt wizyty w poradni/ambulatorium, koszt tlenoterapii w warunkach domowych, koszt opieki paliatywnej, koszt farmakoterapii stosowanej w ramach leczenia standardowego (obejmującej leki zawierające substancje czynne: fenoterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, bromek triotropium, bromek aklidynium, bromek glikopironium, flutikazon, budezonid, cyklezonid, balmometazon, mometazon).

Warianty analizy

Wyniki analizy przedstawiono dla wariantów z RSS i bez RSS. W scenariuszu aktualnym zakłada się utrzymanie aktualnego statusu refundacyjnego leku, tj. brak finansowania leku Prolastin, pacjenci otrzymują tylko standardowe leczenie objawowe (BSC). W scenariuszu prognozowanym zakłada się, że obok leczenia objawowego pacjenci otrzymają także Prolastin.

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla zmiennych: liczba pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem leku Prolastin w kolejnych latach, dzielenie dawek między pacjentów, liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia lekiem Prolastin, zakładając alternatywną interpretację danych z opinii eksperta, odchylenie standardowe masy ciała pacjentów.

6.1.2. 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Populacja docelowa dla technologii wnioskowanej obejmuje chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteiny (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. W analizie podstawowej oszacowanie oparto na opinii eksperta klinicznego, który prowadzi w swoim ośrodku od 2010 r. program screeningowy niedoboru alfa-1 antytrypsyny. Liczebność populacji docelowej jest równa liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których technologia może być zastosowana, a także liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie zastosowana, przy założeniu, że minister właściwy wyda decyzję o objęciu refundacją. Zdaniem wspomnianego eksperta liczebność populacji, która kwalifikowałaby się do leczenia pod względem fenotypu wynosi [redacted]. Spośród tych pacjentów zgodnie z kryteriami kwalifikacji do Programu Lekowego do leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Prolastin kwalifikuje się [redacted]. Wzrost liczebności populacji według eksperta wyniesie odpowiednio [redacted]. Wnioskodawca założył, że udział chorych ze wskaźnikiem FEV1 w przedziałach 35-50% i 50-60% wyniesie w obu grupach 50%.

Koszty

Dawkowanie leku w analizie jest zgodne z ChPL i schematem dawkowania w Programie Lekowym – 60 mg/kg masy ciała w cotygodniowym wlewie dożylnym. Liczbę zużytych fiolek oszacowano na podstawie rozkładu normalnego masy ciała chorych. Oszacowana w analizie jednorazowa dawka leku Prolastin obejmuje 4,84 fiołki, a jej koszt wynosi [redacted] PLN.

W kosztach diagnostyki uwzględniono następujące badania: badanie poziomu stężenia AAT we krwi wraz z oznaczeniem poziomu CRP, oznaczenie stężenia przeciwciał klasy A (Immunoglobuliny A – IgA), badanie spirometryczne z próbą rozkurczową, badanie objętości płuc metodą pletyzmograficzną, tomografię komputerową klatki piersiowej, kompleksową diagnostykę genetyczną chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych. W ramach kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia uwzględniono: oznaczenie stężenia alfa-1 antytrypsyny (2 razy w roku) oraz ocenę objętości płuc metodą pletyzmograficzną (raz w roku).

W ramach kosztu podania leku uwzględniono koszt związany z trzykrotnym podaniem leku w warunkach szpitalnych. Konieczność podania 3 pierwszych dawek leku w warunkach szpitalnych wynika z zapisów ChPL.

Dane kosztowe dotyczące zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego obejmującego leki objawowe, zależnych od poziomu FEV₁, zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej. Ceny leków zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2016 r. Koszt ustalono dla leków stanowiących podstawę limitu.

Koszty leczenia działań niepożądanych nie są uwzględniane jako osobna kategoria kosztowa z racji tego, że w AKL według wnioskodawcy nie stwierdzono występowania poważniejszych zdarzeń niepożądanych. Koszty leczenia powikłań związanych z podaniem leku Prolastin, zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, są zawarte w kosztach podania leku przez wykwalifikowany personel medyczny.

Średni koszt leczenia obejmujący korzystanie przez chorych podlegających terapii BSC z zasobów i świadczeń opieki zdrowotnej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania Boros 2012 oraz badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej związanych z farmakoterapią BSC, obejmującą koszt hospitalizacji, wizyty w poradni/ambulatorium, tlenoterapii w warunkach domowych, opieki paliatywnej oraz farmakoterapii, oszacowano na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ (73/2013/DSOZ, 79/2014/DSOZ, 73/2016/DSOZ).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	2017 r.	2018 r.	2019 r.
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	■	■	■

W 2016 r. było ■ kwalifikujących się do leczenia lekiem Prolastin.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]					
	Bez RSS			Z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
scenariusz istniejący						
Prolastin – lek	■	■	■	■	■	■
Koszty podania leku Prolastin	■	■	■	■	■	■
Koszty diagnostyki	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszty BSC	■	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■	■
scenariusz nowy						
Prolastin – lek	■	■	■	■	■	■
Koszty podania leku Prolastin	■	■	■	■	■	■
Koszty diagnostyki	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszty BSC	■	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■	■
koszty inkrementalne						
Prolastin – lek	■	■	■	■	■	■
Koszty podania leku Prolastin	■	■	■	■	■	■
Koszty diagnostyki	■	■	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszty BSC	■	■	■	■	■	■
Razem	12,89	17,44	22,31	■	■	■

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały wzrost wydatków bez względu na przyjętą perspektywę oraz zastosowanie zaproponowanego RSS. Objęcie refundacją leku Prolastin przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika o ok. 12,89 mln PLN w I roku, 17,44 mln PLN w II roku i 22,31 mln PLN w III roku refundacji w przypadku braku RSS. Natomiast w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS koszty płatnika wzrosną o ok. ■ w III roku refundacji. W perspektywie wspólnej koszty inkrementalne są takie same jak w perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji została oszacowana na podstawie opinii eksperta, który prowadzi program skriningowy niedoboru alfa-1 antytrypsyny. Interpretacja danych podanych w opinii jest jednak niejednoznaczna. Alternatywną interpretację danych uwzględniono w AW.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Okres analizowany obejmuje 3 lata (od lipca 2017 r.).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Udostępnione przez NFZ dane nie pozwalają na oszacowanie liczby pacjentów z danym wskazaniem oraz na oszacowanie przyszłej sprzedaży leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Proponowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw przy przyjętych założeniach nie jest spójna z danymi z wniosku. Zgodnie z obliczeniami dokonany w wersji podstawowej analizy zużycie opakowań leku Prolastin w kolejnych latach wyniesie [redacted], łącznie [redacted] opakowań w ciągu trzech lat refundacji. We wniosku dostawca zadeklarował dostarczenie następującej liczby opakowań leku: [redacted] [redacted]. Liczba dostarczonych opakowań będzie niewystarczająca.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Kwestia ta została omówiona w rozdziale 3.1.2 AWA Wnioskowane warunki objęcia refundacją.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Kwestia ta została omówiona w rozdziale 3.1.2 AWA Wnioskowane warunki objęcia refundacją.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych wartości parametrów modelu.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.2.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- *W analizie kosztów pominięto koszt testu na obecność kotyniny. Jednakże z uwagi na fakt, że badanie może zostać wykonane za pomocą smokolizera, można przypuszczać, że koszt badania jest znikomy i nie wpływa znacząco na wynik analizy;*

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z treścią zaakceptowanego projektu programu lekowego oznaczenia poziomu kotyniny dokonuje się w próbce moczu, stąd pominięcie kosztu tego badania ma wpływ na zaniżenie kosztu po stronie interwencji wnioskowanej.

- *W analizie kosztowej założono, że 5% chorych w stanie terminalnym znajdzie się pod opieką hospicjum przez 83 dni w roku;*
- *W analizie podstawowej przyjęto, że rozkład chorych pomiędzy stanami FEV1 35-50% oraz FEV1 50-60% wynosi odpowiednio 50%;*
- *W przypadku kosztu wizyty pielęgniarki środowiskowej – związanej z wykonaniem programu lub z opieką nad chorym w standardowym leczeniu nie jest możliwe dokładne oszacowanie kosztów generowanych dla systemu opieki zdrowotnej jako całości z uwagi na rozliczenie ryczałtowe przy pomocy stawki kapitałowej. W związku z tym w analizie nie przedstawiono kosztów wizyty i opieki pielęgniarki środowiskowej.*

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Liczebność populacji w wariancie podstawowym oparta jest na danych podanych przez jednego eksperta w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez wnioskodawcę. Z dołączonej do wniosku ankiety nie można wywnioskować, czy podane przez eksperta wartości są wartościami liczbowymi czy procentowymi. Ponadto podana przez eksperta wartość dla I roku refundacji nie jest równa wartości wykorzystanej w analizie przez wnioskodawcę. Wnioskodawca odniósł się do interpretacji populacji wskazanej w ankiecie przez eksperta w następujący sposób: „Ekspert wskazał, iż ok. [redacted] w chwili obecnej kwalifikuje się do leczenia technologią wnioskowaną. Niezasadne wydaje się przyjęcia innego założenia niż kwalifikacja wszystkich tych chorych do leczenia już od pierwszego dnia, w którym technologia wnioskowana będzie dla nich dostępna. Odpowiedź eksperta dotycząca odsetka populacji chorych na niedobór AAT kwalifikujących się do leczenia w ramach terapii substytucyjnej w pierwszych trzech latach zinterpretowano jako wartości liczbowe (nie procentowe). Odpowiedź dla pierwszego roku utożsamiono z liczbą ok. [redacted] kwalifikujących się w chwili obecnej do leczenia technologią wnioskowaną. W kolejnych latach analizy wpływu na budżet uwzględniono liczbę nowo włączanych do programu lekowego na poziomie [redacted].” Niemniej wnioskodawca w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości przeprowadził obliczenia, w których uwzględnił inną interpretację danych podanych przez eksperta dotyczących liczby pacjentów rozpoczynających terapię lekiem Prolastin w kolejnych latach refundacji ([redacted]).
- W analizie założono, że pierwsze 3 infuzje leku Prolastin będą dokonywane w warunkach ambulatoryjnych, natomiast kolejne infuzje będą się odbywały w warunkach domowych w ramach wizyty pielęgniarki. Wnioskodawca wskazał w ograniczeniach analizy, iż brak jest możliwości oszacowania kosztu wizyt pielęgniarskich ze względu na sposób ich rozliczania – ryczałt. Należy jednak zaznaczyć, iż dodatkowe cotygodniowe wizyty pielęgniarki środowiskowej (czas trwania wizyty przekracza 1 h) będą wpływały na koszty prowadzonego Programu lekowego. Rozliczanie wizyt pielęgniarskich w ramach programów będzie wymagało odrębnego finansowania, a w związku z tym będzie generowało również dodatkowe koszty. Tym samym brak uwzględnienia kosztów wizyt pielęgniarskich w analizie wpływa na niedoszacowanie kosztów prowadzenia programu. Ponadto zgodnie z zapisem programu lekowego „kolejne infuzje mogą odbywać się: w ośrodku kwalifikującym do programu, pod opieką specjalisty chorób płuc lub specjalisty chorób wewnętrznych lub specjalisty medycyny rodzinnej, w rejonowym ośrodku zdrowia, w warunkach domowych – infuzji dokonuje

wykwalifikowany personel medyczny (pielęgniarka) w porozumieniu z wymienionym powyżej ośrodkiem specjalistycznym lub rejonowym”. Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów związanych z podawaniem leku w innych warunkach.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził dwa rodzaje jednokierunkowych analiz wrażliwości, z uwzględnieniem następujących parametrów:

- I analiza:
 - liczba pacjentów stosująca leczenie lekiem Prolastin w kolejnych latach (wartość min. i max. – Tabela 29),
- II analiza:
 - dzielenie fiolek między pacjentów,
 - liczba chorych stosująca lek Prolastin w kolejnych latach refundacji według opinii innego eksperta ([REDACTED])
 - odchylenie standardowe masy ciała (wariant podstawowy – 13,17; wariant nowy – 18,82)
 - wariant szacowania populacji na podstawie alternatywnej interpretacji opinii eksperta (wariant nowy – [REDACTED]).

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości BIA – koszty inkrementalne w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym względem populacji docelowej

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]					
	I rok		II rok		III rok	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	Z RSS
Wariant podstawowy						
Razem	12,89	12,67	17,44	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny						
Prolastin – lek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leku Prolastin	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	9,53	9,37	14,19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny						
Prolastin – lek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leku Prolastin	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	16,25	15,98	20,69	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zarówno w przypadku rozpatrywania wariantu minimalnego, jak i maksymalnego wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie. Koszty inkrementalne w perspektywie NFZ będą niższe w wariantach minimalnym w porównaniu do wariantu podstawowego o ok. 3,4 mln zł w I roku refundacji, 3,3 mln zł w II roku i w III roku, natomiast

w wariancie maksymalnym ulegną wzrostowi o ok. 6,7 mln w I roku, 6,5 mln w II roku i w III roku refundacji bez uwzględnienia RSS.

W przypadku uwzględnienia RSS koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym będą niższe o ok. [redacted] zł w II oraz III roku refundacji, natomiast w scenariuszu maksymalnym wyższe o [redacted] zł w II i III roku refundacji w porównaniu do wariantu podstawowego z RSS.

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości BIA – koszty inkrementalne.

Zmieniany parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Perspektywa NFZ [mln zł]					
			I rok		II rok		III rok	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	Z RSS
Dzielenie dawki między pacjentów	Brak podziału fiolek między chorych, zaokrąglenie liczby zużytych fiolek w górę	Dzielenie fiolek	11,62	[redacted]	15,67	[redacted]	20,05	[redacted]
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia lekiem Prolastin w kolejnych latach	[redacted]	[redacted]	89,67	[redacted]	96,66	[redacted]	106,41	[redacted]
Odchylenie standardowe masy ciała	13,17	18,82	12,76	[redacted]	17,25	[redacted]	22,08	[redacted]
Wariant szacowania populacji	[redacted]	[redacted]	5,62	[redacted]	12,56	[redacted]	17,44	[redacted]

W drugiej analizie wrażliwości parametrem w największym stopniu wpływającym na wyniki analizy okazało się przyjęcie alternatywnej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia lekiem Prolastin w kolejnych latach na podstawie opinii innego eksperta biorącego udział w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez wnioskodawcę. Koszty inkrementalne przy założeniu, iż liczba pacjentów rozpoczynających terapię lekiem Prolastin w kolejnych latach refundacji będzie wyższa, będą wynosić ok. 90 mln zł, 97 mln zł oraz 106 mln zł kolejno w I, II oraz III roku refundacji bez uwzględnienia RSS. Uwzględniając RSS koszty przy oszacowaniu liczebności populacji na podstawie opinii drugiego eksperta będą niższe od o [redacted] względem wariantu bez RSS.

6.2.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na błędne, zdaniem Agencji, założenie dotyczące kosztu ponoszonego przez płatnika, związanego z wydaniem leku pacjentowi do podania w warunkach domowych, przeprowadzono obliczenia własne. Założono, że za trzy pierwsze podania leku płatnik ponosi koszty w zależności od ilości podanego leku, natomiast w przypadku kolejnych dawek leku NFZ ponosi koszty wydanych fiolek niezależnie od ilości zużytego leku. W obliczeniach przyjęto, że podczas trzech pierwszych podań leku pacjent otrzymuje 4,84 fiolek leku Prolastin (4840 ml). Jest to ilość, którą wnioskodawca przyjął w wariancie podstawowym analizy. W przypadku kolejnych podań leku założono, że płatnik pokrywa koszt wydanych fiolek leku – tj. 5 opakowań.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości BIA – obliczenia własne.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]					
	Bez RSS			Z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszt inkrementalny wg Agencji	13,26	17,98	23,02	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny wg wnioskodawcy	12,89	17,44	22,31	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]					
	Bez RSS			Z RSS		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Różnica w kosztach inkrementalnych	0,37	0,55	0,70			

Zgodnie z obliczeniami Agencji koszty inkrementalne będą wyższe niż w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy o ok. 0,37-0,70 mln zł w kolejnych latach.

6.3. Komentarz Agencji

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Prolastin dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego zarówno w przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, jak i jego uwzględnienia.

Koszty płatnika wzrosną o ok. 13 mln zł w I roku, 17 mln zł w II roku oraz 22 mln zł w III roku refundacji,

Do najwyższego wzrostu wydatków płatnika dochodzi w przypadku uwzględnienia liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii lekiem Prolastin podanej w ankiecie wnioskodawcy przez innego eksperta. Wydatki te wynoszą 90 mln zł, 97 mln zł i 106 mln zł odpowiednio w I, II i III roku refundacji, w wariantcie nieuwzględniającym RSS. Przy uwzględnieniu RSS kwoty te są niższe od przedstawionych o ok. [redacted]

Do głównych ograniczeń modelu wnioskodawcy, wpływających na wiarygodność ostatecznych oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego należy oszacowanie liczby pacjentów, którzy rozpoczną leczenie lekiem Prolastin, na podstawie opinii jednego eksperta.

W analizie wnioskodawca [redacted]

[redacted] Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę, że wnioskodawca nie oszacował i nie przedstawił oszczędności wynikających z przedstawionych powyżej propozycji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono rozwiązania, których zastosowanie w okresie od lipca 2017 do końca czerwca 2020 roku spowodują oszczędności w ramach budżetu przewidzianego na refundację, pozwalające na pokrycie kosztów refundacji wnioskowanej technologii. Źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją leku Prolastin jest obniżenie ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii o 1,0% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Oszczędności będą stanowiły różnicę między wydatkami w sytuacji, gdy zostanie przedłużona decyzja refundacyjna bez zmiany cen wspomnianych leków, a wydatkami w sytuacji, gdy wysokość limitu finansowania każdego ze wspomnianych leków zostanie jednorazowo obniżona o 1,0% i utrzyma się w kolejnych decyzjach refundacyjnych. W analizie wnioskodawca uwzględnił różne daty wydania obowiązującej decyzji refundacyjnej dla poszczególnych leków, co wpływa na generowanie oszczędności dla Narodowego Funduszu Zdrowia

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Prolastin spowoduje wzrost wydatków płatnika w wariancie maksymalnym łącznie o 62,5 mln zł w okresie od lipca 2017 do końca czerwca 2020 roku w wariancie bez RSS oraz [redacted]. Proponowane przez wnioskodawcę w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie spowoduje obniżenie kosztów ponoszonych na refundację o ok. 72,1 mln zł łącznie w okresie od lipca 2017 r. do czerwca 2019 r. Oszczędności dla płatnika przewyższą wydatki związane z refundacją leku Prolastin o 9,6 mln zł w wariancie bez RSS oraz [redacted].

Tabela 35. Szacowania analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy


Kategoria wyniku	Lata 2017-2019
Wydatki inkrementalne w BIA dla wariantu maks. bez RSS [mln zł]	62,5
Wydatki inkrementalne w BIA dla wariantu maks. przy uwzględnieniu RSS [mln zł]	[redacted]
Oszczędności związane z obniżeniem cen leków o 1% przy kolejnej decyzji refundacyjnej	72,1
Skumulowane oszczędności bez RSS [mln zł]	9,6
Skumulowane oszczędności przy uwzględnieniu RSS [mln zł]	[redacted]

Uwagi analityków Agencji

Analitycy zwracają uwagę, że roczna wielkość refundacji leków wyznaczona została na podstawie danych NFZ z okresu styczeń-sierpień 2016 r., co może skutkować pominięciem niektórych leków, dla których wydano decyzję refundacyjną po sierpniu 2016 r.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 36. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL i uwagami ekspertów oraz analityków Agencji

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Uwagi ekspertów Agencji		
Do leczenia inhibitorem alfa-1 proteinazy (A1-PI) kwalifikuje się dorosłych pacjentów z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy oraz rozedmą płuc, spełniających łącznie wszystkie poniższe kryteria: (...) 3) stężenie A1-PI w osoczu $\leq 11 \mu\text{M}$ (50 mg/dl) oznaczone metodą nefelometryczną; (...)	-	 <i>Lista badań jest uzasadniona, można poprawić: stężenie A1-P w osoczu <u>lub</u> surowicy mniejsze niż 11 mikromol/L (50 mg%) oznaczone metodą nefelometryczną.</i>
Uwagi Analityków Agencji		
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego Do leczenia inhibitorem alfa-1 proteinazy (A1-PI) kwalifikuje się dorosłych pacjentów z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy oraz rozedmą płuc, spełniających łącznie wszystkie poniższe kryteria: 1) wiek ≥ 18 lat; 2) rozedma płuc spowodowana niedoborem A1-PI (fenotypy <i>PiZZ</i> , <i>PiZ(null)</i> , <i>Pi(null,null)</i>) oraz <i>PiSZ</i> potwierdzona badaniem tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości; (...)	-	W zapisie nie doprecyzowano jaki zakres wyników w badaniu tomografii komputerowej kwalifikuje chorych do włączenia do programu lekowego.
Monitorowanie leczenia 1) pomiar stężenia A1-PI metodą nefelometryczną (pobranie krwi bezpośrednio przed podaniem infuzji) – badanie musi być wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat jakości tych oznaczeń – co 6 miesięcy; 2) test na obecność kotyniny w moczu i ocena zawartości tlenu węgla w wydychanym powietrzu za pomocą smokolizera – co 6 miesięcy; 3) pletyzmografię całego ciała z oceną zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO, co 12 miesięcy (badanie po podaniu leku rozszerzającego oskrzela).	Należy rozważyć wykonanie szczepień (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B) u pacjentów systematycznie lub wielokrotnie leczonych inhibitorami proteinazy uzyskanymi z ludzkiego osocza.	Zapis w programie powinien być zgodny z zapisem ChPL i wskazywać konieczność wykonywania badań na obecność przeciwciał przeciw WZW B i C oraz wykonywanie szczepień.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu: 1) palenie tytoniu w chwili kwalifikacji lub w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii; 2) potwierdzony izolowany niedobór immunoglobulin klasy A spowodowany obecnością przeciwciał przeciwko IgA; 3) uzależnienie od alkoholu lub uzależnienie od leków takich jak barbiturany, benzodiazepiny, amfetamina, kokaina, opioidy lub kanabinoidy; 4) alergia, reakcja anafilaktyczna lub ostra odpowiedź systemowa na produkty lecznicze pochodzenia ludzkiego	-	Zgodnie z wytycznymi MSACAF 2016 dożylna terapia AAT nie jest rekomendowana dla pacjentów po przeszczepie wątroby (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody), Tym samym, według analityków Agencji, należy rozważyć uwzględnienie w treści programu lekowego powyższego kryterium wyłączenia pacjentów.

W ramach uwag do treści programu lekowego  zaproponował doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji.

Analitycy Agencji zwrócili natomiast uwagę na konieczność uwzględnienia w programie lekowym profilaktyki zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i C, zgodnie z zapisami ChPL Prolastin oraz uwzględnienia

w kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie wątroby.

W otrzymanych wraz z wnioskiem uwagach Prezesa NFZ do projektu programu lekowego wskazano na wątpliwości i trudności praktyczne związane z proponowanym schematem dawkowania leków w programie. W piśmie NFZ wskazano, iż umowy na realizację powyższego programu musiałyby zawrzeć zarówno wysokospecjalistyczne ośrodki, jak i rejonowe ośrodki zdrowia, co wpłynęłoby na rozdrobnienie kontraktów oraz trudności w podziale środków finansowych.

Ponadto zaznaczono, że *„ze względu na fakt, że substancja czynna podawana jest w krótkotrwałej infuzji dożylniej, nie ma możliwości nadania produktowi leczniczemu statusu: wydawany do domu z możliwością odbioru leku przez pacjenta oraz osobistego dostarczenia do gabinetów (przykład: gabinet poradni specjalistycznej lub lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) w celu dokonania krótkotrwałej infuzji dożylniej. Powyższy fakt uniemożliwia realizację zapisu mówiącego o możliwości kolejnych infuzji leku w warunkach domowych przez wykwalifikowany personel medyczny (pielęgniarka) – cyt.: lek wydawany jest na okres 3 miesięcy. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę fakt, że wlew substancji czynnej odbywać się musi co tydzień, dużą niedogodnością dla pacjenta byłaby konieczność cotygodniowego udawania się do wysokospecjalistycznego ośrodka pulmonologicznego (w domyśle – duży ośrodek wojewódzki, maksymalnie 16 podmiotów leczniczych w kraju).”*

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 26.04.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie następujących stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia aktualnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów zawierających A1-PI w tym produktu leczniczego Prolastin.

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMGM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) – Irlandia
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Dental and Pharmaceutical Benefits Agency in Sweden (TLV) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Danish Medicines Agency – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia.

Zastosowano słowa kluczowe: *Prolastin, A1-PI, Alpha1-Proteinase Inhibitor.*

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji opracowanych przez 6 różnych organizacji. Tylko dwie rekomendacje – kanadyjska CED 2011 oraz holenderska CVZ 2007 dotyczyły leku Prolastin. Cztery rekomendacje dotyczyły natomiast produktu leczniczego Respreeza. Tylko jedna rekomendacja była pozytywna – HAS 2016, natomiast 5 pozostałych negatywnych.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS 2016 zaznaczono, że lek Respreeza powinien być refundowany w ramach leczenia szpitalnego. Wskazano także na niskie korzyści wynikające ze stosowania leku.

W negatywnych rekomendacjach odnoszących się do leku Prolastin – CED 2011 oraz CVZ 2007 wskazano na brak znaczących korzyści klinicznych oraz wyższe koszty w porównaniu do komparatorów.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla leku leków zawierających A1-PI.

Organizacja, rok, kraj/region	lek	Decyzja	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2017 (Walia)	Respreeza	Negatywna	<p>Treść: A1-PI (Respreeza) nie jest zalecany do stosowania w leczeniu podtrzymującym, w celu spowolnienia postępów rozedmy płuc u dorosłych z udokumentowanym niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy (genotypy PiZZ, PiZ(null, Pi(null, null), PiSZ).</p> <p>Uzasadnienie: Nie udowodniono skuteczności klinicznej i opłacalności. Nie przedstawiono wystarczająco wyczerpujących analiz klinicznych i ekonomicznych.</p> <p>Uwagi: A1-PI (Respreeza) spełnia kryteria dla leków przeznaczonych do leczenia rzadkich chorób. Pacjenci obecnie leczeni ludzkim A1-PI (Respreeza) powinni mieć możliwość kontynuowania terapii, dopóki lekarze i klinicyści uznają to za stosowne.</p>
HAS 2016 (Francja)	Respreeza	Pozytywna	<p>Treść: zaleca się umieszczenie leku Respreeza na liście produktów refundowanych tylko w ramach leczenia szpitalnego.</p> <p>Uwagi: Korzyści ze stosowania leku Respreeza są niskie. Lek nie wykazuje klinicznej wartości dodanej w porównaniu z obecnym leczeniem rozedmy płuc u pacjentów z niedoborem alfa-1-antytrypsyny. Nie można ocenić istotności klinicznej wyników dotyczących utraty gęstości płuc w porównaniu do placebo.</p>
SMC 2016 (Szkocja)	Respreeza	Negatywna	<p>Treść: nie rekomenduje się refundacji leku Respreeza.</p> <p>Uzasadnienie: leczenie ludzkim A1-PI przez dwa lata zmniejszyło szybkość utraty gęstości płuc w porównaniu z placebo; Niemniej brak jest solidnych dowodów na istotność kliniczną tego wyniku. Nie wykazano poprawy w zakresie zaostrzeń choroby płuc, funkcji płuc czy jakości życia. Firma nie przedstawiła wystarczająco solidnych analiz - klinicznej i ekonomicznej. Uzasadnienie kosztów za osiągnięte korzyści nie jest wystarczające.</p>
NCPE 2016 (Irlandia)	Respreeza	Negatywna	<p>Treść: nie rekomenduje się refundacji leku Respreeza.</p> <p>Uzasadnienie: Nie wykazano kosztowej efektywności przy progu 45 000 EUR / QALY.</p>
CED 2011 (Kanada)	Prolastin	Negatywna	<p>Treść: nie rekomenduje się finansowania ze środków publicznych leku Prolastin.</p> <p>Uzasadnienie: lek nie wykazuje znaczących korzyści klinicznych. Badania kliniczne nie wykazały poprawy w zakresie: funkcji płuc, zaostrzeń rozedmy oraz jakości życia. Brak randomizowanych badań klinicznych wykazujących wpływ leku Prolastin na istotne punkty końcowe tj. przeżycie i konieczność przeszczepu płuc. Dane obserwacyjne sugerują spowolnienie pogorszenia funkcji płuc, ale na ich podstawie nie można wnioskować o korzyściach z leczenia. Roczny koszt leku przypadający na pacjenta, wynoszący 90 000 CAD nie jest uzasadniony, ze względu na brak dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną.</p>
CVZ 2007 (Holandia)	Prolastin	Negatywna	<p>Treść: CVZ nie rekomenduje refundacji leku Prolastin.</p> <p>Uzasadnienie: terapia lekiem Prolastin nie wykazuje wyższej od innych terapii wartości terapeutycznej, a generuje wyższe koszty.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	zgodnie z ChPL	nie
Belgia	100%	pacjenci leczeni wcześniej	nie
Bułgaria	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Chorwacja	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Cypr	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Czechy	100%	zgodnie z ChPL	nie
Dania	brak refundacji	brak refundacji	nie
Estonia	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Finlandia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Francja	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Grecja	100%	zgodnie z ChPL	nie
Hiszpania	100%	zgodnie z ChPL	nie
Holandia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Irlandia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Islandia	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Liechtenstein	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Litwa	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Luksemburg	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Łotwa	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Malta	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Niemcy	100%	zgodnie z ChPL	nie
Norwegia	brak refundacji	brak refundacji	nie
Portugalia	100%	zgodnie z ChPL	nie
Rumunia	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Słowacja	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Słowenia	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Szwajcaria	100%	z ograniczeniami	nie
Szwecja	brak refundacji	brak refundacji	nie
Węgry	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Wielka Brytania	produkt niedostępny	nie dotyczy - produkt niedostępny	produkt niedostępny
Włochy	100%	zgodnie z ChPL	nie

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Prolastin jest obecnie refundowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazane), w tym w 2 krajach o zbliżonym do Polski PKB (Portugalia, Grecja). Krajami o podobnym PKB, gdzie lek Prolastin nie jest dostępny na rynku są: Chorwacja, Estonia, Litwa, Łotwa, Słowacja i Węgry. We wszystkich krajach, w których lek jest refundowany pacjent otrzymuje lek bezpłatnie. W żadnym

kraju nie został wprowadzony instrument dzielenia ryzyka. W Hiszpanii kwota refundacji jest niższa niż wnioskowana cena zbytu netto w Polsce.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 2 opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania leku Prolastin we wnioskowanym wskazaniu.

Ekspersi opowiadają się za finansowaniem leku Prolastin ze środków publicznych. Jako argument za finansowaniem leku prof. Batura Gabryel podała, że w badaniach wykazano zwolnienie postępu utraty gęstości miąższu płuc oraz postępu zmian czynnościowych. ██████████ przyznaje, że leczenie preparatem Prolastin jest kosztowne, ale suplementacja ludzką alfa-1 antytrypsyną jest jedyną dostępną opcją leczenia przyczynowego dla chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny i rozedmą płuc. Opłacalność leczenia suplementacyjnego alfa-1 antytrypsyną przy różnych założeniach efektywności działania leku jest lepsza niż np. zaakceptowane do finansowania ze środków publicznych leczenie nerkozastępcze hemodializami. ██████████ zwraca jednak uwagę, że leczenie jest efektywne pod warunkiem regularnych, cotygodniowych wlewów dożylnych, a efekty są uchwytne po przyjmowaniu leku przynajmniej przez rok.

Tabela 38. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób płuc</p> <p>Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu</p>	<p><i>Inhibitor Alfa-1 proteinazy (A1-PI) ma istotny udział w zachowaniu równowagi proteazowo-antyproteazowej w warunkach in vivo. Inhibitor ten stanowi ważny element osłony antyelastazowej w płucach, zabezpieczającej tkankę łączną tego narządu przed niekontrolowanym, destrukcyjnym wpływem enzymów proteolitycznych. Niskie stężenie A1-PI w układzie oddechowym prowadzi do stopniowego i nieodwracalnego zmniejszenia elastyczności płuc. W związku z tym uzupełnienie A1-PI w przypadku jego istotnego niedoboru, przy współistnieniu zmian rozedmowych i zaburzeń wentylacyjnych płuc, jest skuteczną metodą powstrzymania niekorzystnych procesów zachodzących w układzie oddechowym. W badaniach wykazano znaczące spowolnienie utraty gęstości miąższu płuc oraz zwolnienie postępu zmian czynnościowych ocenianych metodą spirometrii.</i></p>	<p>Brak</p>	<p><i>Stosowanie wnioskowanej terapii znajduje swoje uzasadnienie medyczne, co w związku z tym przekłada się na konieczność wprowadzenia jej finansowania ze środków publicznych.</i></p>
<p>██████████</p> <p>██████████</p>	<p><i>Środek leczniczy jest białkiem ludzkim, którego wrodzony niedobór powoduje u chorych rozwój i postęp choroby płuc obrazem klinicznym odpowiadającej przewlekłej chorobie obturacyjnej. Choroba płuc polega na rozedmie płuca z utratą jego tkanki odpowiedzialnej za wymianę oddechową i sprężystość narządu. Środek leczniczy jest stosowany jako leczenie suplementacyjne (w j. angielskim stosowany jest termin augmenting therapy), powodując wzrost stężenia krążącego białka do poziomu gwarantującego ochronę</i></p>	<p>Brak</p>	<p><i>Leczenie suplementacyjne białkami ludzkimi jest kosztowne. Dla preparatu Prolastin opublikowano oszacowania jego kosztów (CHEST 2000;117:875-80). Wg cen amerykańskich dla standardowej masy ciała pacjenta (70 kg) roczny koszt leku wynosi 49 140 USD, dla roku 2000. Jednakże, bez interwencji polegającej na suplementacyjnym stosowaniu ludzkiej alfa-1 antytrypsyny nie ma innego dostępnego leczenia przyczynowego dla tych chorych. W zacytowanej pracy dokonano oszacowania opłacalności leczenia suplementacyjnego alfa-1 antytrypsyną wyrażonej kosztem za rok przedłużonego</i></p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>tkanki płuca przed dalszym postępowaniem choroby. Nie jest obecnie dostępny żaden inny sposób leczenia wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny, poza analogicznym preparatem Zemaira zarejestrowanym w Unii Europejskiej pod nazwą Resprezza (EMA/I-1/C/002739). Badania kliniczno-kontrolne dowodzą, że podczas leczenia preparatem alfa-1 antytrypsyny postęp choroby mierzony utratą gęstości tkanki płuca oraz ciężkością jej zaostrzeń płucnych jest istotnie mniejszy. Objawy płucne wrodzonego niedoboru antytrypsyny występują u osób dorosłych, aktywnych zawodowo. Leczenie suplementacyjne pozwala uniknąć lub opóźnić rozwój inwalidztwa oddechowego i zachować aktywność zawodową chorych.</p>		<p>życia. Przy różnych założeniach efektywności działania leku, jest ona praktycznie zawsze lepsza niż np. zaakceptowane do finansowania ze środków publicznych leczenie nerkozastępcze hemodializami.</p> <p>Na podstawie doświadczeń własnych nie mam wątpliwości, że leczenie suplementacyjne alfa-1 antytrypsyną powinno być finansowane ze środków publicznych z kilku względów. Jest ono efektywne pod warunkiem regularnego, cotygodniowego podania leku we wlewie dożylnym, efekty stają się uchwytne jako zatrzymanie postępu choroby po okresie co najmniej roku podawania leku. Opłacalność wyrażona oszacowaniami farmakoekonomicznymi wymaga wieloletniego, a najlepiej do końca życia stosowania leczenia suplementacyjnego. Roczny koszt leczenia przekracza możliwości finansowe pacjenta, natomiast szacunkowa łączna liczba chorych kwalifikujących się do programu lekowego jest umiarkowanie mała i choroba spełnia definicję choroby rzadkiej.</p>

Eksperci wypowiedzieli się także na temat nadużyć/nieprawidłowego stosowania oraz negatywnych konsekwencji przyjmowania leku Prolastin. [REDAKTOWANE] w swojej opinii na temat leku Prolastin zawarł informację, że „skuteczność leczenia suplementacyjnego alfa-1 antytrypsyną ludzką została wykazana wyłącznie w grupie chorych z ciężkim klinicznie niedoborem manifestującym się rozedmą płuc. Wykrycie ciężkiego niedoboru alfa-1 antytrypsyny jest możliwe w każdym wieku, w tym w wieku dziecięcym. Nie jest wiadome, czy wczesna, to znaczy stosowana w okresie przedobjawowym suplementacja, przynosi korzyści kliniczne. Teoretycznie można oczekiwać ochronnego działania terapii suplementacyjnej jeszcze przed wystąpieniem choroby płuc, jednak spowodowałoby to znaczne zwiększenie liczby osób poddawanych terapii.” Prof. Gabryel-Batura zwraca jednak uwagę, że w przypadku przestrzegania zapisów Programu Lekowego nie ma możliwości nadużyć związanych z refundacją.

Odnosnie negatywnych skutków stosowania leku Prolastin Prof. Batura-Gabryel zauważyła, że „poważne działania niepożądane w okresie podawania preparatów A1-PI są obserwowane z częstością zbliżoną do odnotowanych w grupie z placebo pod warunkiem przestrzegania ogólnie przyjętych zasad prowadzenia wlewów dożylnych oraz przeciwwskazań do stosowania leczenia suplementacyjnego”. Zdaniem Pani Profesor „należy jednak wziąć pod uwagę możliwe wszystkie skutki niepożądane, które mogą wystąpić i podane są przez producenta w charakterystyce produktu leczniczego. Dotyczy to potencjalnej możliwości przeniesienia zakażenia, głównie wirusowego, a także zaburzeń ciśnienia tętniczego i wstrząsu anafilaktycznego, które występują jednak rzadko bądź bardzo rzadko.”

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania Analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.03.2017 r., znak PLR.4600.1942.3.2016.JM (data wpływu do AOTMiT 14.03.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Prolastin (inhibitor alfa-1-proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika, kod EAN 5909990048090.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek stosowany w ramach programu lekowego. Proponowana cena zbytu netto to ████████ PLN za opakowanie. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Lek Prolastin nie podlegał wcześniej ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

Niedobór alfa-1 antytrypsyny (AATD – ang. alpha-1-antitrypsin deficiency) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Charakteryzuje się występowaniem zaburzeń wątroby (marskość), schorzeń układu oddechowego (rozedma płuc) oraz rzadziej zapalenia tkanki podskórnej. AATD stanowi czynnik ryzyka rozwoju objawowej postaci POChP (< 1% przypadków POChP rozwija się w wyniku AATD). Rozwój choroby następuje w wyniku mutacji genu SERPINA1, kodującego alfa-1-antytrypsynę. AATD stanowi jedną z najczęściej występujących chorób genetycznych w Europie, mimo to jest uważany za chorobę rzadką. W przypadku wielu pacjentów choroba przebiega bezobjawowo. Najczęściej spotykanym nieprawidłowym genotypem jest PI*ZZ. Jego rozpowszechnienie w Polsce jest szacowane według różnych autorów na 1:5 000 – 1:9 110 osób. Niemniej zarówno podręcznik Szczeklik 2016, jaki i Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, wskazują, iż liczebność populacji w Polsce obejmuje około 4 000 osób.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Prolastin wskazał leczenie objawowe stosowane w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Zgodnie z odnalezionymi przez wnioskodawcę rekomendacjami i wytycznymi, jedyny komparator dla leczenia substytucyjnego AATD w populacji docelowej stanowi leczenie objawowe.

Eksperti kliniczni jako leki stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu wymienili: leki β -adrenergiczne, leki wykrztuśne, kortykosteroidy wziewne. Do technologii refundowanych w POChP należą natomiast β -mimetyki oraz kortykosteroidy wziewne.

Alternatywną terapią mającą zastosowanie we wnioskowanej populacji, która nie jest refundowana, natomiast jest dopuszczona do obrotu przez EMA od 2015 r. jest produkt leczniczy Respreeza. W świetle wytycznych HTA z sierpnia 2016 r. zasadne byłoby porównanie również z tą interwencją, która nie jest technologią refundowaną. Niemniej wnioskodawca przeprowadził ocenę biorównoważności tych leków.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Produkt Prolastin stanowi terapię suplementacyjną stosowaną w przypadku chorych z prezentacją płucną AATD. Lek nie powoduje zatrzymania rozwoju choroby, ma na celu jedynie spowolnić jej przebieg.

AKL wnioskodawcy opiera się na dwóch badaniach RCT: EXACTLE i RAPID, w których oceniano skuteczność terapii A1PI połączonej z BSC względem BSC i placebo. Jako BSC przyjmuje się leczenie objawowe charakterystyczne dla POChP. Najważniejszymi ograniczeniami, które mogą wpływać na możliwość właściwej interpretacji wyników analizy w kontekście rozpatrywanego problemu są rozbieżności w zakresie wartości FEV1 chorych włączanych do badań a wnioskowaną populacją oraz mały odsetek osób o fenotypie innym niż PI*ZZ wśród pacjentów biorących udział w badaniach. W zakresie punktów końcowych o znaczeniu klinicznym

oceniano jakość życia oraz częstość występowania zaostrzeń i hospitalizacji związanych z POChP. Istotną statystycznie różnicę uzyskano dla rocznego wskaźnika zaostrzeń z uwzględnieniem narażenia w badaniu RAPID, świadcząca na niekorzyść wnioskowanej interwencji. Wyniki pozostałych punktów końcowych dotyczących występowania i przebiegu zaostrzeń również wskazują na większą częstotliwość zaostrzeń w grupie A1PI, natomiast wyniki metaanalizy i badania EXACTLE dla liczby osób hospitalizowanych w związku z zaostrzeniami świadczą na korzyść interwencji. Ogólna ocena jakości życia wg kwestionariusza SGRQ, oceniana w badaniu EXACTLE uległa pogorszeniu zarówno w grupie stosującej interwencję, jak i grupie PLC, jednak w przypadku pacjentów przyjmujących terapię suplementacyjną różnica względem wyników z początku badania była niższa. Natomiast w ramach domeny objawów, w grupie badanej w badaniu RAPID zanotowano poprawę, podczas gdy w grupie PLC zaobserwowano pogorszenie oceny. W badaniu RAPID oraz w metaanalizie badań RCT uzyskano istotną statystycznie różnicę dla pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci niższej redukcji gęstości mięszu płuc wśród pacjentów stosujących A1PI.

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę skuteczności praktycznej, jednak jej wyników nie można bezpośrednio odnieść do rezultatów uzyskanych w RCT, ze względu na różnice w zastosowanej interwencji oraz definicji ocenianych punktów końcowych.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa na podstawie badań RCT nie uzyskano istotnych statystycznie wyników dla porównania częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych i reakcji nadwrażliwości. W badaniu RAPID zauważono istotne statystycznie różnice świadczące na niekorzyść wnioskowanej interwencji w zakresie m.in.: występowania pokrzywki w miejscu iniekcji, ciężkich zaburzeń układu oddechowego w postaci POChP, duszności. Natomiast w tej grupie istotnie statystycznie rzadziej dochodziło do zakażeń dróg oddechowych. W badaniu RAPID-OLE, w którym wszyscy chorzy przyjmowali A1PI ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 36,4% badanych. Natomiast w badaniu obserwacyjnym, w którym średni czas obserwacji wyniósł ok. 38 mies. odnotowano 59 zgonów wśród pacjentów leczonych terapią suplementacyjną, jednak nie stwierdzono ich związku z leczeniem. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas obserwacji należały reakcje związane z dożylnym podaniem produktów białkowych: gorączka/dreszcze, pokrzywka, nudności i wymioty, czy zmęczenie. Na możliwość wystąpienia tego typu reakcji wskazuje ChPL leku Prolastin, który ostrzega również przed ryzykiem anafilaksji w bardzo rzadkich przypadkach. Ponadto, tak jak dokumenty FDA dotyczące bezpieczeństwa terapii suplementacyjnej A1PI oraz PSUR produktów Prolastin, podkreśla też ryzyko transmisji wirusów ze względu na krwiopochodność preparatu. W bazie ADRR na 423 zgłoszenia, odnaleziono 2 przypadki zakażeń HCV oraz 1 przypadek zakażenia HIV, natomiast w bazie WHO Uppsala Monitoring Center na 3112 reakcji niepożądanych odnotowano 229 zgonów oraz 3 przypadki zakażeń HCV, jednak ze względu na charakter gromadzonych danych, nie można stwierdzić ich związku z leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA). Ze względu na różnicę między wnioskowaną technologią a komparatorem wykazaną w randomizowanym badaniu klinicznym przedstawionym w analizie klinicznej, wybór techniki analitycznej jest uzasadniony.

Według oszacowań wnioskodawcy zastosowanie leku Prolastin w miejsce terapii BSC wiąże się ze wzrostem kosztów oraz uzyskaniem większych efektów zdrowotnych. Oszacowana w analizie podstawowej wartość ICUR z perspektywy płatnika publicznego wynosi ok. 989 tys. zł/QALY bez RSS i [REDACTED]. Cena progowa przy uwzględnieniu progu opłacalności wynoszącego 130 002 zł wynosi z perspektywy NFZ 148,14 zł w wersji bez RSS oraz [REDACTED].

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż największy wpływ na zmianę kosztów mają założenia dotyczące śmiertelności pacjentów, które wskazują na brak różnic w śmiertelności pacjentów w danym stanie klinicznym. Wnioskodawca nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości.

Zdaniem analityków Agencji wyniki analizy wnioskodawcy cechują się dużą niepewnością, wynikającą m.in. z braku przyjęcia w analizie ekonomicznej wyników uzyskanych w AKL w zakresie śmiertelności pacjentów, jakości życia (arbitralnie przyjęto większą jakość życia u pacjentów leczonych lekiem Prolastin) oraz

występowania zaostrzeń (przyjęto mniejszą liczbę zaostrzeń w populacji pacjentów leczonych lekiem Prolastin na podstawie badania ankietowego). Dodatkowo w analizie przyjęto, iż NFZ w ramach podania leku w warunkach domowych refunduje koszt ilości podanego leku, a nie wydanego pacjentowi. W analizie nie uwzględniono kosztów podania leku zgodnie z treścią Programu lekowego oraz nie uwzględniono kosztów badania poziomu kotyniny w moczu.

Analitycy Agencji testowali jeden z głównych parametrów analizy w ramach obliczeń własnych. Przyjęcie założenia, iż NFZ w ramach terapii prowadzonej w domu pacjenta zwraca koszty całych opakowań wydanych leków wpływa na wzrost ICUR o ok. 30 tys. zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu leczniczego Prolastin doprowadzi do wzrostu kosztów płatnika w przypadku wariantu podstawowego, minimalnego, jak i maksymalnego dotyczącego liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana.

Koszty płatnika wzrosną o ok. 12,89 mln zł w I roku, 17,44 mln zł w II roku i 22,31 mln zł w III roku refundacji w przypadku braku RSS, a [REDAKCYJNA] n zł w III roku refundacji, uwzględniając proponowany RSS.

Zidentyfikowano ograniczenia modelu wnioskodawcy wpływające na wiarygodność ostatecznych oszacowań wpływu na budżet płatnika publicznego. Oszacowanie liczby pacjentów, którzy będą stosować lek Prolastin obarczone jest niepewnością ze względu na fakt, że opiera się ono na opinii jednego eksperta, a dane w tej opinii nie mogą być jednoznacznie interpretowane. Ponadto nie uwzględniono kosztów podawania leku (poza trzema pierwszymi podaniami). Wnioskodawca założył również, że płatnik publiczny będzie pokrywał koszt leku podanego pacjentowi, a nie wydanego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencja otrzymała uwagi do zapisów programu lekowego od ankietowanych ekspertów klinicznych. [REDAKCYJNA] zaproponował doprecyzowanie zapisów kwalifikacji pacjentów do programu na podstawie badania stężenia A1-PI w osoczu lub surowicy.

Analitycy Agencji zwrócili uwagę na brak doprecyzowania w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego zakresu wyników uzyskiwanych w badaniu tomografii komputerowej, świadczących o rozedmie płuc. Ponadto zwrócono uwagę na brak uwzględnienia badań na obecność przeciwciał WZW B i C oraz szczepień wykonywanych w ramach monitorowania leczenia. Eksperti kliniczni potwierdzili konieczność wykonywania badań na obecność przeciwciał i szczepień.

Prezes NFZ w uwagach do Programu lekowego przekazanych Ministerstwu Zdrowia wskazał na trudności w rozliczaniu programu lekowego w przypadku rozdrobnienia świadczeniodawców, biorących udział w jego realizacji. Ponadto zwrócono uwagę na brak możliwości realizacji kolejnych infuzji leku w warunkach domowych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących stosowania alfa-1 proteinazy, z których tylko 2 dotyczyły leku Prolastin. 5 organizacji wydało negatywną opinię, 1 pozytywną. W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS 2016 rekomendowano finansowanie leku Respreeza w ramach leczenia szpitalnego. Wskazano także na niskie korzyści wynikające ze stosowania leku. W negatywnych rekomendacjach odnoszących się do leku Prolastin – CED 2011 oraz CVZ 2007 wskazano na brak znaczących korzyści klinicznych oraz wyższe koszty w porównaniu do komparatorów.

Uwagi dodatkowe

[REDAKCYJNA]

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ATS ERS 2003	American Thoracic Society / European Respiratory Society, American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2003, 168 (7): 818-900
Campos 2009	Campos M. A., Alazemi S., Zhang G. i in., Effects of a Disease Management Program in Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2009, 6 (1): 31-40
Campos 2009 a	Campos M. A., Alazemi S., Zhang G. i in., Exacerbations in Subjects with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Receiving Augmentation Therapy, Respiratory Medicine 2009, 103: 1532-1539
Chapman 2015	Chapman K. R., Burdon J. G. W., Piitulainen E. i in., Intravenous Augmentation Treatment and Lung Density in Severe α 1-Antitrypsin Deficiency (RAPID): a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, Lancet 2015, 386: 360-368
Dirksen 2009	Dirksen A., Piitulainen E., Parr D. G. i in., Exploring the role of CT Densitometry: a Randomised Study of Augmentation Therapy in α 1-Antitrypsin Deficiency, European Respiratory Journal 2009, 33: 1345-1353
EMA 2015	European Medicines Agency (EMA), Assessment report Respreeza, EMA/CHMP/76739/2015, 2015, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/02739/WC500193617.pdf
Gøtzsche 2016	Gøtzsche P. C., Johansen H. K., Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy for Treating Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Lung Disease (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2016 Sep 20;9:CD007851
Lieberman 2000	Lieberman J., Augmentation Therapy Reduces Frequency of Lung Infections in Antitrypsin Deficiency. A New Hypothesis With Supporting Data, Chest 2000, 118 (5):1480-1485
Parr 2009	Parr D. G., Dirksen A., Piitulainen E. i in., Exploring the Optimum Approach to the Use of CT Densitometry in a Randomised Placebo-Controlled Study of Augmentation Therapy in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency, Respiratory Research 2009, 10: 75
RAPID-OLE 2016	McElvaney N., et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE), Lancet Respir Med 2016
RAPID-OLE 2016 a	McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Supplementary appendix: Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). Lancet Respir Med 2016;
Seersholm 1997	Seersholm N., Wencker M., Banik N. i in., Does α 1-Antitrypsin Augmentation Therapy Slow the Annual Decline in FEV1 in Patients with Severe Hereditary α 1-Antitrypsin Deficiency?, European Respiratory Journal 1997, 10: 2260-2263
Tonelli 2009	Tonelli A. R., Rouhani F., Li N. i in., Alpha-1-Antitrypsin Augmentation Therapy in Deficient Individuals Enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank, International Journal of COPD 2009, 4: 443-452
Wencker 1998	Wencker M., Banik N., Buhl R. i in., Long-Term Treatment of α 1-Antitrypsin Deficiency- Related Pulmonary Emphysema with Human α 1-Antitrypsin, European Respiratory Journal 1998, 11: 428-433

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2007	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG).. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 0217 – February 2017. Human alpha1-proteinase inhibitor (Respreeza) 1,000 mg powder and solvent for solution for infusion. Luty 2017
BTS 2009	Belgian Thoracic Society's α 1-Antitrypsin Deficiency Working Party. Belgian Guidelines for Diagnosis and Management of Patients with α 1-Antitrypsin Deficiency. 2009.
CED 2011	Committee to Evaluate Drugs (CED), Recommendations and Reasons. Alpha1-proteinase inhibitor. Kwiecień 2011
CTS 2012	Canadian Thoracic Society. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. Can Respir J Vol 19 No 2 March/April 2012. Marzec 2012.
CVZ 2007	College Voor Zorgverzekeringen -rapport 07/39: alfa1-proteïnaseremmer (Prolastin). Grudzień 2007
GOLD 2016	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Clinical Practice Guidelines: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2016.
HAS 2016	Haute Autorité de santé (HAS). Brief summary of the transparency committee opinion Respreeza (human alpha-1 antitrypsin), proteinase inhibitor, luty 20016
MSACAF 2016	Medical and Scientific Advisory Committee of the Alpha-1 Foundation. Journal of the Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Foundation. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. 2016.
NCPE 2016	National Centre of Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of human alpha-1 proteinase inhibitor (Respreeza) for maintenance treatment, to slow the progression of emphysema in adults with documented severe A1PI deficiency (e.g. genotypes PiZZ, PiZ,(null), Pi(null,null), PiSZ). Grudzień 2016
NICE 2010	The National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management Clinical guideline. Czerwiec 2010

PTChP/PPTD/PTGH iZD 2016	Chrostowska-Wynimko J., Polskie Towarzystwo Chorób Płuc , Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Polskie Towarzystwo Pneumologii Dziecięcej. Standards for diagnosis and care of patients with inherited alpha-1 antitrypsin deficiency. 2016.
SEPAR 2006	Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Recommendations. Guidelines for the Diagnosis and Management of α -1-Antitrypsin Deficiency. 2006.
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium (SMC). Human alpha1-proteinase inhibitor 1,000mg powder and solvent for solution for infusion (Respreeza) SMC No. (1157/16), lipiec 2016

Analiza Ekonomiczna

Alkins 2000	Alkins S.A., O'Malley P., Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency? A critical review and cost-effectiveness analysis, Chest. Marzec 2000.117(3):875-880.
Boros 2012	Boros P., Lubiński W., Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire, Pol Arch Med Wewn. 2012;122(3):73-81.
Gildea 2003	Gildea T.R., Shermock K.M., Singer M.E., Stoller J.K., Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha1-antitrypsin deficiency, Am J Respir Crit Care Med. Maj 2003. 15;167(10):1387-1392.
Hay 1991	Hay J.W., Robin E.D., Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease, Am J Public Health. Kwiecień 1991. 81(4):427-433.
Lieberman 2000	Lieberman J., Augmentation Therapy Reduces Frequency of Lung Infections in Antitrypsin Deficiency. A New Hypothesis With Supporting Data, Chest 2000, 118 (5):1480-1485.
Portier 2007	Campos M. A., Wannner A., Zhang G., Sandhaus R. A., Trends in the Diagnosis of Symptomatic Patients With α 1-Antitrypsin Deficiency Between 1968 and 2003, Chest 2005,128 (3): 1179-1186.
ChPL	ChPL Prolatin; ostatnia aktualizacja 04.2017 r. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17634 ; data dostępu: 23.05.2017 r.

Analiza wpływu na budżet

Boros 2012	Boros P., Lubiński W., Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire, Pol Arch Med Wewn. 2012;122(3):73-81.
73/2013/DSOZ 79/2014/DSOZ 73/2016/DSOZ	http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ .

Pozostałe publikacje

Blanco 2017	Blanco I., de Serres F. J., Fernandez-Bustillo E. i in., Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of α 1-antitrypsin deficiency in European countries, European Respiratory Journal 2006, 27: 77–84.
Campos 2005	Campos M. A., Wannner A., Zhang G., Sandhaus R. A., Trends in the Diagnosis of Symptomatic Patients With α 1-Antitrypsin Deficiency Between 1968 and 2003, Chest 2005,128 (3): 1179-1186.
ChPL	ChPL Prolatin; ostatnia aktualizacja 04.2017 r. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17634 ; data dostępu: 23.05.2017 r.
Chrostowska-Wynimko 2015	Chrostowska-Wynimko J., et al., The National Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry in Poland. Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015. 12(S1) : 22 – 26 .
Chrostowska-Wynimko 2012	Chrostowska-Wynimko J., et al., Ocena częstości występowania głównych alleli deficytowych genu alfa-1 antytrypsyny w populacji województwa mazowieckiego — wstępne wyniki badania przesiewowego noworodków. Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 5: 450–453.
Duk 2016	Duk K., Zdral A., Szumna B. et al., Frequency of Rare Alpha-1 Antitrypsin Variants in Polish Patients with Chronic Respiratory Disorders, Advances in Experimental Medicine and Biology 2016, 910: 47-53.
ELF 2013	European Lung Foundation. Niedobór alfa 1-antytrypsyny (AAT). http://www.europeanlung.org/pl/ ; data dostępu: maj 2017 r.
Kaczor 2007	Kaczor M., et al., The prevalence of alpha1-antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. Respiratory Medicine (2007) 101, 2520–2525.
Lee 2002	Lee P., Gildea T. R., Stoller J. K., Emphysema in Nonsmokers: Alpha 1-Antitrypsin Deficiency and Other Causes, Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002, 69 (12): 928-946.
Orphanet	http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php , data dostępu: 23.05.2017 r.
Popławska 2013	Popławska B., Janciauskiene S., Chrostowska-Wynimko J., Genetyczne Warianty Alfa- 1 Antytrypsyny – Klasyfikacja i Znaczenie Kliniczne, Pneumologia i Alergologia Polska 2013, 81 (1): 45-54.
PTCP/PTPD/PTGHI ZD	Chrostowska-Wynimko J., et al., Polskie Towarzystwo Chorób Płuc , Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Polskie Towarzystwo Pneumologii Dziecięcej. Standards for diagnosis and care of patients with inherited alpha-1 antitrypsin deficiency. 2016..
Szczekliak 2016	Szczekliak A., Gajewski P. Interna Szczekliak 2016, Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
Tanash 2010	Tanash H.A., Magnus E., Wagner F., Cause-specific mortality in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency in comparison with the general population in Sweden, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 1663–1669.

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego wersja 1.1: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████ ██████████ Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.;
- Zał. 2. Analiza kliniczna wersja 1.1: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████ ██████████ Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna na podstawie modelu dostosowanego do warunków polskiej praktyki klinicznej wersja 1.1: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████ ██████████ Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wersja 1.1: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████ ██████████ Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna wersja 1.1: Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego, ██████████ ██████████ Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.

Siła zaleceń

Siła zaleceń wg CTS 2012

Jakość dowodów	A	Prawidłowo zaprojektowane randomizowane badania kliniczne ze spójnymi wynikami, które można bezpośrednio przełożyć na praktykę.
	B	Randomizowane badania z ograniczeniami uwzględniającymi brak spójności wyników i poważne metodologiczne wady.
	C	Badania obserwacyjne i generalizacja wyników randomizowanych badań uzyskanych dla jednej grupy pacjentów na inną grupę pacjentów.
Siła rekomendacji	1	Silna rekomendacja, z oczekiwanym efektem wyraźnie przewyższającym efekty niepożądane (oraz sytuacja odwrotna).
	C	Słaba rekomendacja, z oczekiwanym efektem zbliżonym do niepożądanego efektu.

Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z obowiązującymi od sierpnia 2016 roku wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych.

Informacje wstępne:

- W analizie nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów ekspertów klinicznych.

Analiza kliniczna z analizą problemu decyzyjnego:

- Nie przeanalizowano obciążenia społeczno-ekonomicznego choroby;
- Nie podano informacji o uprawnieniach do stosowania leku przez wykwalifikowany personel medyczny;
- Analitycy Agencji zidentyfikowali rekomendacje refundacyjne, których nie uwzględniono w APD wnioskodawcy;
- Nie przeanalizowano zgodności wyników badań eksperymentalnych z efektywnością praktyczną.
- Nie opisano postępowania z danymi utraconymi.
- Nie przeprowadzono analizy porównawczej innych raportów HTA dot. rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

Analiza ekonomiczna:

- W modelu nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów.
- Nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.
- Nie przeprowadzono korekty połowy cyklu, pomimo iż długość cyklu w analizie wynosi 1 rok.
- Część wyników zdrowotnych uwzględnionych w AE nie pochodzi z AKL.

Analiza wpływu na budżet:

- Oszacowano populację docelową, jednak oszacowanie to może być obarczone niepewnością ze względu na fakt, że opiera się na opinii jednego eksperta;
- Oszacowano wpływ technologii na poszczególne rodzaje kosztów osobno, jednak nie uwzględniono, iż kolejne podania leku (3 pierwsze podania leku będą odbywać się w warunkach ambulatoryjnych, a pozostałe w warunkach domowych) mogą odbywać się w warunkach ambulatoryjnych zgodnie z Programem Lekowym.