

Rekomendacja nr 34/2017

z dnia 7 czerwca 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Prolastin, inhibitor alfa-1-proteinazy, 1000 mg, proszek
i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka
zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml
rozpuszczalnika, w ramach programu lekowego: "Leczenie
substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-
proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0)"**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Prolastin, inhibitor alfa-1-proteinazy, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika, EAN 5909990048090 w ramach programu lekowego: "Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0)".

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest uzasadnione.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie mniejszą redukcję gęstości mięszu płuc w grupie interwencji, co świadczy na jej korzyść. Należy przy tym mieć świadomość, że analizowany punkt końcowy jest punktem surogatowym w ocenie progresji rozedmy płuc, choć uznanym przez FDA i EMA za właściwy pierwszorzędowy punkt końcowy dla badań oceniających efektywność terapii suplementacyjnej w leczeniu pacjentów z AATD.

Na niekorzyść wnioskowanej technologii wskazuje roczny wskaźnik zaostreżeń POChP z uwzględnieniem narażenia, uzyskany w badaniu RAPID, który w grupie A1PI był istotnie statystycznie większy w porównaniu z komparatorem.

Różnice wyników oceny jakości życia wskazują na pogarszanie się stanu pacjentów z AATD w badaniach, zarówno w zakresie oceny ogólnej (badanie EXACTLE), jak i w domenach wpływu na życie i aktywności (RAPID), choć nie uzyskały istotności statystycznej. 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, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Pozostałe różnice wyników dla ocenianych punktów (wydolność wysiłkowa wg testu ISWT, ocena czynności płuc, jako średni roczny spadek FEV1, średnia zmiana FEV1 względem początku badania), także nie uzyskały istotności statystycznej.

Wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji ograniczają takie czynniki jak: rozbieżność definicji zaostrzeń POChP związanych z hospitalizacją pomiędzy badaniami czy też rozbieżności w zakresie wartości FEV1 chorych włączanych do badań a populacją wnioskowaną w projekcie programu lekowego.

Przeprowadzona ocena skuteczności praktycznej jest trudna do porównania z wynikami badań eksperymentalnych z uwagi na różnice w zastosowanej interwencji oraz definicji ocenianych punktów końcowych.

Ocena profilu bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie zakażeń dróg oddechowych w grupie przyjmującej badaną interwencję, ale też istotne statystycznie niekorzystne dla terapii A1PI różnice wyników w zakresie pokrzywki w miejscu iniekcji, ciężkich zaburzeń układu oddechowego w postaci POChP, bólu jamy ustnej i gardła, kaszlu i duszności oraz reakcje typowe dla dożylnego podania produktów białkowych.

Natomiast w zakresie występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych i reakcji nadwrażliwości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą leczoną A1PI a pacjentami przyjmującymi wyłącznie zoptymalizowaną terapię standardową (BSC).

Brak jest dowodów na to, że terapia istotnie wpływa na śmiertelność i oczekiwany czas trwania życia pacjentów z AATD.

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.

Terapia produktem Prolastin w połączeniu z BSC jest nieefektywna kosztowo a inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności znacznie przekracza próg opłacalności (ponad 7 krotnie). Stosowanie wnioskowanej terapii jest bardziej efektywne, ale droższe w porównaniu z komparatorem.

W analizie ekonomicznej wnioskodawca przyjął arbitralnie wyniki dotyczące uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość, co nie znajduje potwierdzenia w badaniach klinicznych zaprezentowanych w analizie klinicznej wnioskodawcy. Należy mieć na uwadze, że lek nie powoduje zatrzymania rozwoju choroby, ma na celu jedynie spowolnić jej przebieg.

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. Właściwe oszacowanie populacji docelowej jest obarczone niepewnością z powodu braku danych. Określając jej wielkość wykorzystano informacje tylko od jednego eksperta.

Wartym podkreślenia jest fakt, że instrument podziału ryzyka nie zabezpiecza budżetu płatnika przed nadmiernym wzrostem kosztów i nie znosi ryzyka finansowego ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej w wystarczającym stopniu, zaś mimo jego zastosowania

technologia pozostaje nieefektywna kosztowo. Tym samym zasadne jest jego pogłębienie, np. poprzez zastosowanie rozwiązań proponowanych w niniejszej rekomendacji.

Ponadto należy wziąć pod uwagę potrzebę znalezienia właściwych rozwiązań dla trudności praktycznych związanych z właściwym kontraktowaniem świadczenia, wskazanych przez Prezesa NFZ w odniesieniu do proponowanego schematu dawkowania leków i podziału środków finansowych.

Na 6 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych tylko jedna (Haute Autorité De Santé, HAS 2016) była pozytywna, przy czym wskazano w niej na niskie korzyści wynikające ze stosowania leku. Rekomendacje negatywne wskazywały, że brak jest solidnych dowodów na istotność kliniczną zmniejszenia szybkości utraty gęstości płuc w porównaniu z placebo, stąd uzasadnienie kosztów za osiągnięte korzyści nie jest wystarczające. Powoływano się także na fakt, że nie udowodniono skuteczności klinicznej i opłacalności wnioskowanej technologii i nie wykazano kosztowej efektywności przy założonym progu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Prolastin, inhibitor alfa-1-proteinazy, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika, EAN 5909990048090 w ramach programu lekowego: "Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0)", do wydawania pacjentom bezpłatnie.

Wnioskodawca proponuje cenę zbytu netto w wysokości [REDACTED] PLN i wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Niedobór alfa-1 antytrypsyny (niedobór inhibitora alfa-1 proteinazy AATD – ang. *alpha-1-antitrypsin deficiency*) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny, której objawy pojawiają się w wieku dorosłym. Charakteryzuje się występowaniem zaburzeń wątroby (marskość), schorzeń układu oddechowego (rozedma płuc) oraz rzadziej zapaleniem tkanki podskórnej. Przyjmuje się, iż < 1% przypadków POChP¹ rozwija się w wyniku AATD.

Uważa się, że w patogenezie rozedmy wywołanej niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy (A1-PI) zasadniczą rolę odgrywa przewlekła dysproporcja pomiędzy aktywnością elastazy a aktywnością inhibitora alfa-1-proteinazy, którego wrodzony niedobór powoduje utratę ochrony mięszu płuc przed elastazą, która ma zdolność niszczenia tkanki włóknistej. Prowadzi to do postępującego niszczenia tkanki łącznej i zwiększonego ryzyka wystąpienia rozedmy.

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, a nieprawidłowy genotyp PI*SZ występuje u ok. 2% populacji.

Rozpowszechnienie genotypu PI*ZZ w Polsce wg:

- Blanco 2017 jest szacowane na 1:5 673 osób;
- Szczeklika 2016 ok. 1/5 000 urodzeń.

co pozwala określić liczbę chorych w Polsce na poziomie 4 000 - 4 189 osób.

¹ przewlekła obturacyjna choroba płuc;

Według danych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc z 2015 r. ciężki niedobór A1-PI lub rzadkich alleli niedoborowych A1-PI stwierdzono u 55 chorych:

- u 36 (65,5%) chorych rozpoznano PI*ZZ,
- a u 3 (5,5%) chorych rozpoznano PI*SZ.
- u żadnego chorego nie wykryto allelu PI*Z(null), czy PI*(null,null).

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych liczba chorych na AATD ze współistniejącą rozedmą, którzy są zdiagnozowani i kwalifikują się do leczenia A1-PI wynosi [redacted] z wartością FEV₁ w przedziale 35 do 60% wartości należnej.

Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe byłoby określenie zapadalności na AATD w populacji polskiej.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione rekomendacje i wytyczne międzynarodowe wskazują, że we wnioskowanym wskazaniu stosuje się:

- leczenie objawowe - terapie standardowo stosowane u pacjentów z POChP;
- tlenoterapię - zalecana jest pacjentom kwalifikującym się do tego typu leczenia;
- przeszczep płuc.

Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu POChP, a wskazane w wytycznych międzynarodowych leczenia niedoboru AAT są: 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.

Dodatkowo u pacjentów z POChP jedną z refundowanych technologii jest przewlekła tlenoterapia (kod ICD-9 93.964).

Opis wnioskowanego świadczenia

Prolastin (inhibitor alfa-1-proteinazy) jest jednym spośród enzymów, który hamuje aktywność elastazy granulocytów obojętnochłonnych, która jest syntetyzowana przez komórki prozapalne w dolnych drogach oddechowych i ma zdolność niszczenia tkanki włóknistej. 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.

Prolastin zarejestrowany jest do stosowania 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 (FEV₁² 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu pacjenta.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc w ramach programu lekowego (ICD-10 E88.0), do którego kwalifikowani mogą być niepalący pacjenci (palenie powinno zostać zakończone co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii) z:

- rozedmą płuc spowodowaną niedoborem A1-PI (fenotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ), potwierdzoną badaniem tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości;
- stężeniem A1-PI w osoczu $\leq 11 \mu\text{M}$ (50 mg/dl) oznaczonym metodą nefelometryczną;
- FEV₁/FVC³ < DGN (dolnej granicy normy) i FEV₁ od 35 do 60% przewidywanej wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (przed rozpoczęciem terapii inhibitorem).

² natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*);

³ wskaźnik określający stosunek FEV₁ do pojemności życiowej ;

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii włączono 2 badania RCT⁴: EXACTLE i RAPID, opisane w 7 publikacjach, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo A1PI stosowanej jednocześnie z BSC⁵ względem placebo (PLC) i BSC .

- EXACTLE 2009 - badanie ocenione w skali Jadada na 5/5 punktów; ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane niska; populacja: A1PI 38, PLC 39; hipoteza badawcza: b.d.; okres obserwacji: 24 mies. (30 mies. w przypadku wyrażenia zgody na kontynuację udziału w badaniu); grupa A1PI – mediana: 29,2 mies., grupa PLC – mediana: 24,9 mies.;
- RAPID 2015 - badanie ocenione w skali Jadada na 5/5 punktów; ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane niska; populacja: A1PI (jako Zemaira⁶) 93/ PLC 87; hipoteza: b.d.; okres obserwacji: 24 mies.;
- RAPID OLE 2016 - kontynuacja badania RAPID w modelu open-label; okres obserwacji: 48 mies. (24 mies. w modelu open-label); populacja: A1PI 76 / PLC 64 Respreeza⁷; brak oceny wiarygodności i błędu systematycznego;

Przedstawiono również ocenę skuteczności praktycznej terapii suplementacyjnej A1PI w oparciu o 3 badania obserwacyjne:

- badania, które oceniały stan pacjentów przed i po włączeniu A1PI:
 - AlphaNet (Campos 2009 i Campos 2009a) - ocenione na 7/8 punktów w skali NICE, odejmując 1 punkt za brak w opisie badania stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno; populacja 878 osób (Campos 2009) i 922 (Campos 2009a); okres obserwacji 12 mies.;
 - Lieberman 2000 - ocenione na 6/8 punktów skali NICE, ze względu na brak stwierdzenia, że chorzy włączani byli kolejno oraz brak informacji o liczbie ośrodków badawczych; w skali NOS uzyskało po 1 punkcie za dobór próby i ekspozycję oraz 2 za porównywalność; Agencja przyznała dodatkowy punkt za dobór próby, ze względu na dobór grupy kontrolnej z tej samej populacji, co grupa leczona A1PI; okres obserwacji od 12 mies. do 120 mies.; populacja 96 i 47 osób;
- badania, które porównywały skuteczność A1PI względem BSC (Lieberman 2000 – opisane powyżej oraz:

⁴ badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized clinical trial*), (ang. *randomized controlled trial*);

⁵ zoptymalizowana terapia standardowa (ang. *best supportive care*);

⁶ na rynku europejskim nazwa handlowa Respreeza (alfa-1 antytrypsyna);

⁷ Respreeza jest nazwą handlową A1PI produkowanej przez CSL Behring, stosowanej w Europie. W USA produkt ten nosi nazwę Zemaira;

- Tonelli 2009 - ocenione w skali NOS na 3 punkty w zakresie doboru próby, 2 w zakresie porównywalności oraz 3 dla kategorii związanej z punktem końcowym; średni okres obserwacji A1-PI: 43,6 (3,2) mies.; populacja A1-PI: 124 osoby, nieleczeni 40;
- 1 badanie włączone do oceny bezpieczeństwa:
 - Wencker 1998, przeprowadzone bez grupy kontrolnej; populacja: populacja 443 „byli palacze” 356 osób; niepalący 87; średni okres obserwacji wyniósł 37,8 mies.; okres obserwacji ogółem 71 mies.

Skuteczność kliniczna

Statystycznie istotne różnice wyników na korzyść stosowanej interwencji - terapii suplementacyjnej A1PI względem PLC wskazują na mniejszą redukcję gęstości płuc:

- ocena gęstości miąższu płuc, jako zmiana współczynnika progresji rozedmy PD15⁸ względem wartości początkowej dla pojemności całkowitej płuc (ang. *total lungs capacity* – TLC) [g/l]; różnica średnich (ang. *mean difference* – MD) wynosiła:
 - MD (95% CI) = 1,54 (0,43; 2,64) - w metaanalizie badań EXACTLE i RAPID (24 mies.)
 - MD (95% CI) = 1,60 (0,29; 2,91) (średnia (SD): A1PI: -2,60 (4,44) vs PLC: -4,20 (4,50)) – w badaniu RAPID;
- ocena gęstości miąższu płuc, jako roczny współczynnik zmiany PD15 dla TLC [g/l/rok]; różnica średnich wynosiła:
 - MD (95% CI) = 0,74 (0,06; 1,42) (średnia (SD): A1PI: -1,45 (0,23) vs PLC: -2,19 (0,25)) – w badaniu RAPID;
 - MD (95% CI) = 0,75 (0,03; 1,47) (średnia (SD): A1PI: -1,51 (0,25) vs PLC: -2,26 (0,27)) – w badaniu RAPID-OLE (dla okresu 1 – 24 mies. obserwacji);
- mniejszy w grupie pacjentów przyjmujących placebo, roczny współczynnik zmiany gęstości płuc wyrażonej za pomocą PD15; uzyskano istotną statystycznie średnią różnicę o wartości 0,52 g/l/rok; SE⁹ = 0,16; 95% CI (0,22; 0,83) (RAPID i RAPID OLE).

Statystycznie istotne niekorzystne dla stosowanej interwencji - terapii suplementacyjnej A1PI różnice wyników względem PLC wskazują na:

- większy w grupie interwencji roczny wskaźnik zaostrzeń POChP z uwzględnieniem narażenia [liczba zaostrzeń/pacjentorok, MD (95% CI) = 0,45 (0,16; 0,74) (RAPID), (średnia (SD): A1PI: 1,80 (1,00) vs PLC: 1,35 (0,87));

Brak istotności statystycznej różnic wyników terapii suplementacyjnej A1PI względem PLC w zakresie:

- oceny jakości życia, wg skali SGRQ¹⁰(EXACTLE, RAPID, RAPID-OLE (24-28 i 1-48 mies. obserwacji));
- zaostrzeń POChP, jako:
 - średniego rocznego wskaźnika zaostrzeń POChP (EXACTLE);
 - czasu trwania zaostrzeń względem całkowitego czasu trwania badania [dni] (RAPID);

⁸ jest to zmiana 15. percentyla (PD15) wartości gęstości miąższu płuc mierzonej za pomocą CT całego płuca dla TLC;

⁹ błąd standardowy;

¹⁰ kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego (ang. *St George's Respiratory Questionnaire*); zawiera 3 domeny: objawy, aktywność, wpływ na życie; wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia; minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku SGRQ wynosi 4 punkty;

- czasu trwania zaostrzeń względem czasu trwania leczenia [%] (RAPID);
- oceny gęstości mięszu płuc, jako:
 - zmiany PD15 względem wartości początkowej dla TLC [g/l] (po 24 i 30 mies. obserwacji, EXACTLE i 24-28 i 1-48 mies. obserwacji RAPID-OLE);
 - rocznego współczynnika zmiany PD15 dla TLC + FRC¹¹ [g/l/rok] (RAPID);
 - rocznego współczynnika zmiany PD15 dla FRC [g/l/rok] (RAPID);
- wydolności wysiłkowej, wg testu ISWT¹², jako zmiany oceny względem początku badania (RAPID);
- oceny czynności płuc, jako:
 - średniego rocznego spadku FEV1 [l] (EXACTLE);
 - średniej zmiany FEV1 względem początku badania [% wartości przewidywanej] (RAPID);
- liczby osób z co najmniej 1 hospitalizacją (EXACTLE, RAPID, metaanaliza badań EXACTLE i RAPID).

Skuteczność praktyczna

W badaniu Tonelli 2009 porównano 5-letni współczynnik śmiertelności pomiędzy pacjentami przyjmującymi A1PI oraz deklarującymi brak terapii suplementacyjnej w momencie włączenia do badania:

- wyższą śmiertelność zaobserwowano u chorych w grupie leczonej A1PI (4% vs 2,5%); różnica była nieistotna statystycznie; 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.

W badaniu AlphaNet oceniano:

- wpływ terapii suplementacyjnej na jakość życia:
 - pogorszeniu uległa ogólna ocena wg SGRQ w trakcie stosowania A1PI; zmiana nie była istotna statystycznie;
 - zmniejszeniu uległ stopień utraty jakości życia wg SGRQ tylko w domenie aktywności: uzyskano istotną statystycznie różnicę między zmianą oceny tej domeny w pierwszych 12 mies. badania a zmianą w kolejnym okresie; stabilizację uzyskano pod koniec 2. roku obserwacji, jednak może ona być związana ze zwiększeniem zużycia długo działających leków rozszerzających oskrzela, wynikającym z wprowadzenia kompleksowej opieki nad pacjentami z AATD;
 - ponad 40% pacjentów stwierdziło, że ich jakość życia uległa poprawie, natomiast ponad połowa wskazała, że jakość życia pozostała na tym samym poziomie wg niespecyficznego dla POChP kwestionariusza SF-36¹³: różnica była istotna statystycznie; poprawę określono jako liczbę chorych, u których odnotowano > 10 pkt poprawę między okresem przed wprowadzeniem kompleksowej opieki a drugim okresem badania uzyskano dla następujących domen kwestionariusza SF-36: ogólne

¹¹ FRC – czynnościowa pojemność zalegająca (ang. *functional residual capacity*);

¹² ISWT – narastający, wahadłowy test chodu (ang. *incremental shuttle walk test*); im krótszy dystans, tym niższa wydolność wysiłkowa. Najmniejsza istotna klinicznie poprawa wydolności wysiłkowej według testu ISWT wynosi 47,5 m;

¹³ ang. *Short Form Health Survey*; wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia;

postrzeganie zdrowia, upośledzenie ról społecznych ze względu na stan emocjonalny, witalność oraz ogólna ocena zdrowia fizycznego;

- występowanie zaostrzeń POChP:
 - nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w częstości hospitalizacji po wprowadzeniu terapii suplementacyjnej;
 - raportowano redukcję liczby zaostrzeń (przypadających na rok), jednak może być to rezultatem zwiększonego rozpowszechnienia stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela.

W badaniu Lieberman 2000 oceniano występowanie zaostrzeń POChP, jako infekcji układu oddechowego poprzez: stan zwiększonej intensywności kaszlu, produkcji plwociny, często ze zmianą jej koloru, niekiedy przebiegający z gorączką i wymagający zwykle zastosowania antybiotyków oraz czasami hospitalizacji:

- na korzyść wnioskowanej interwencji istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą bez terapii suplementacyjnej a grupą stosującą A1PI uzyskano dla odsetka chorych, u których odnotowano mniej niż 2 infekcje na rok oraz co najmniej 2 infekcje na rok.

Bezpieczeństwo

Istotnie statystycznie różnice wyników pomiędzy grupami A1PI vs PLC na niekorzyść badanej interwencji uzyskano w przypadku występowania:

- pokrzywki w miejscu iniekcji – prawie 8-krotnie częściej pojawiała się w grupie A1PI (8/93 vs 0/87);
- ciężkich zaburzeń układu oddechowego w postaci POChP (ok. 5-krotnie większa szansa wystąpienia zdarzenia tego typu) (9/93 vs 2/87);
- bólu jamy ustnej i gardła (2-krotnie częściej) (22/93 vs 10/87);
- kaszlu (prawie 3-krotnie częściej) (21/93 vs 8/87);
- duszności (ok. 3-krotnie częściej) (12/93 vs 4/87).

Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic wyników pomiędzy grupami A1PI vs PLC dla:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (EXACTLE, RAPID, metaanaliza badań EXACTLE i RAPID);
- liczby zgonów (RAPID); w badaniu EXACTLE nie odnotowano zgonów, natomiast w badaniu RAPID liczba zgonów w grupie leczonej A1PI była niższa niż w grupie PLC;
- poważnych zdarzeń niepożądanych (EXACTLE, RAPID, metaanaliza badań EXACTLE i RAPID);
- reakcji nadwrażliwości (RAPID).

W badaniu RAPID-OLE:

- zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,9% leczonych;
- ciężkie zdarzenia niepożądane u 36,4% badanych.

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badanie Wencker 1998, gdzie odnotowano:

- 59 zgonów, co stanowi 13,3% liczby chorych włączonych do analizy (443), lecz nie stwierdzono związku ze stosowanym leczeniem;
- 124 reakcje niepożądane, które wystąpiły u 65 pacjentów:
 - reakcje związane z dożylnym podaniem produktów białkowych:

- gorączka/dreszcze (3,8% osób);
- pokrzywka (4,1%);
- nudności i wymioty (4,7%);
- zmęczenie (1,6%).
- 5 ciężkich reakcji wymagających interwencji medycznej lub hospitalizacji:
 - u 4 chorych była to reakcja anafilaktyczna;
 - u 1 pacjenta było to zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca.
- u 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.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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

Przeciwwskazaniem do stosowania leku Prolastin, jako terapii suplementacyjnej, jest 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.

W ramach okresowego raportu oceny bezpieczeństwa (ang. *Periodic Safety Update Report* - PSUR), dotyczącego leków Prolastin i Prolastin C (produkt powstający w wyniku ulepszanego 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;

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency - EMA) odnaleziono informacje dotyczące produktów zawierających A1PI: Aralast, Aralast NP, Glassia, Prolastin, Prolastin C, Zemaira. Wskazano w nich na 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 ADRR¹⁴ (European database of suspected adverse drug reaction reports, Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) 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;

¹⁴ zawiera informacje na temat podejrzanym działaniu niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu leku, ale które nie muszą być związane z jego przyjmowaniem lub wywołane przez jego działanie;

WHO Uppsala Monitoring Centre wskazuje, że 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. 877 zgłoszeń dotyczyło zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz chorób zakaźnych i pasożytniczych. Odnaleziono 3 doniesienia na temat zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C oraz 3 doniesienia dotyczące infekcyjnego zapalenia wątroby bez wskazania przyczyny.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- tylko badanie EXACTLE zostało przeprowadzone z wykorzystaniem wnioskowanego produktu leczniczego; w badaniu RAPID stosowano produkt Respreeza (Zemaira); wnioskodawca przeprowadził ocenę biorównoważności produktów;
- projekt badania EXACTLE nie uwzględniał kalkulacji służących do zapewnienia odpowiedniej mocy w celu wykazania korzystnych efektów wnioskowanej terapii w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności, ponieważ badanie zaprojektowane było jako badanie eksploracyjne, którego celem było zbadanie adekwatności surogatowych punktów końcowych, zwłaszcza pomiaru gęstości mięszu płuc za pomocą tomografii komputerowej, w ocenie progresji rozedmy płuc; włączone populacje mogą być zbyt małe, aby uzyskać istotne statystycznie różnice między grupami;
- 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;
- w charakterystyce badania AlphaNet brakuje precyzyjnego określenia stosowanej dawki A1PI; tylko założono, że jest ono zgodne z ChPL, tym samym nie wiadomo czy było ono zgodne z tym proponowanym we wnioskowanym programie lekowym, natomiast należy mieć na uwadze, że wysokość dawkowania warunkuje wielkość uzyskiwanego efektu zdrowotnego;
- 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, co może wskazywać na błąd wykonania.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- definicje zaostrzeń POCHP związanych z hospitalizacją były różne w badaniach;
- część wyników dotyczy populacji o szerszym zakresie dla wartości wskaźnika FEV1 niż zakres podany w projekcie programu lekowego;
- większość pacjentów w badaniach miała genotyp PI*ZZ, podczas gdy oceniany program lekowy skierowany jest do pacjentów również o innych fenotypach;
- w badaniu Lieberman 2000 nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki populacji, stąd nie wiadomo, czy jest ona zgodna z wnioskowaną.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme* – RSS), w której zobowiązuje się do:





Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną leku Prolastin we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono w porównaniu ze standardową terapią - leczeniem objawowym odpowiadającym leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc: PRO+BSC vs BSC, w 40-letnim horyzoncie czasowym odpowiadającym dożywotniemu, z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności. Ponieważ koszty z perspektywy wspólnej nieznacznie różnią się od kosztów z perspektywy NFZ, odstąpiono od ich prezentacji w niniejszym dokumencie.

W oszacowaniach 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.

Nie uwzględniono kosztu leczenia powikłań, jako odrębnej kategorii kosztów, ponieważ nie zaobserwowano różnic w występowaniu poważniejszych zdarzeń niepożądanych i przyjęto, że leczenie działań niepożądanych będzie odbywało się w ramach podania leku przez personel medyczny.

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. ICUR¹⁵ oszacowany dla porównania Prolastin vs BSC wyniósł z perspektywy NFZ:

- bez uwzględnienia proponowanego RSS: 989 tys. zł/QALY;
- z uwzględnieniem RSS: [REDACTED].

Niezależnie od zastosowania RSS technologia pozostaje nieefektywna kosztowo.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, nie zmieniła ona jednak wnioskowania z analizy podstawowej:

- do największego wzrostu wartości ICUR w stosunku do analizy podstawowej (o 95,56%) 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 (1 934 099 zł/QALY);
- brak przyjęcia wzrostu wartości QoL u chorych leczonych w ramach terapii augmentacyjnej powoduje wzrost ICUR o ok. 18%;
- do największego spadku wartości ICUR (o -10,19%) prowadzi przyjęcie, iż istnieje możliwość dzielenia fiołki pomiędzy pacjentami (888 237 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, określona 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, wynosi z perspektywy NFZ:

- 148,14 zł w wersji bez RSS oraz
- [REDACTED].

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

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- dane dotyczące efektów zdrowotnych wykorzystane w analizie ekonomicznej nie są zgodne z wynikami analizy klinicznej:
 - wyniki dla rocznej zmiany FEV1 oceniane w analizie klinicznej nie uzyskały istotności statystycznej, więc gęstość płuc oceniana w tomografii komputerowej, na podstawie doniesień pochodzących z jednej publikacji, została przeliczona na wyniki spirometryczne (FEV1);
 - w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań dotyczących jakości życia w wyróżnionych w modelu stanach zdrowia wnioskowanej populacji; w analizie klinicznej nie wykazano wpływu terapii wnioskowanym lekiem na wyższą jakość życia pacjentów; w modelu natomiast przyjęto arbitralnie wyższą użyteczność stanów zdrowia pacjentów stosujących lek Prolastin w porównaniu do BSC o 0,043 (na podstawie modelu przekazanego przez podmiot odpowiedzialny);

¹⁵ inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*);

- wyniki dotyczące zyskanych QALY (2,13) nie znajdują potwierdzenia w analizie klinicznej wnioskodawcy; wydaje się tym samym, iż właściwszym założeniem byłby scenariusz testowany w analizie wrażliwości – braku wzrostu QoL¹⁶ 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 modelu przyjęto wyższą śmiertelność pacjentów w ramieniu BSC na podstawie wyników nierandomizowanego badania; przyjęcie założenia nie jest zgodne z wynikami analizy klinicznej, w której nie wykazano różnic w śmiertelności ocenianej jako zdarzenie niepożądane; ponadto w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie odnaleziono potwierdzenia dla założeń dotyczących zmniejszenia śmiertelności w grupie pacjentów przyjmujących Prolastin;
- na podstawie wyników subiektywnej ankiety na temat zmniejszenia liczby zaostrzeń w związku z terapią A1-PI, przyjęto niższą częstotliwość wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i konieczności prowadzenia terapii tlenowej w grupie pacjentów leczonych (RR=0,33); wyniki badań RCT włączonych do analizy klinicznej nie potwierdzają przyjętego w analizie ekonomicznej założenia, że ryzyko zaostrzeń w ramieniu leku Prolastin jest znacznie niższe od ryzyka w grupie PLC: nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią A1PI a placebo w zakresie średniego rocznego wskaźnika zaostrzeń POChP oraz częstości hospitalizacji; należy zatem uznać powyższe założenie jako niewiarygodne; powoduje ono zaniżenie kosztów po stronie wnioskowanej technologii; obliczenia własne Agencji, uwzględniające takie samo ryzyko względne zaostrzeń w ramieniu A1-PI i PLC wykazały niewielki wzrost ICUR w wariancie bez RSS (0,31% – 992 061,39 zł); założenie to wpływa jedynie na wzrost kosztów związanych z wizytami ambulatoryjnymi i hospitalizacją.
- wykonanie wlewu dożylnego przez pielęgniarkę w domu pacjenta w ramach programu lekowego będzie generowało dodatkowe koszty związane z realizacją tego programu, ponieważ 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 należy zauważyć, iż nieuwzględnienie kosztu wykonania wlewu dożylnego w domu pacjenta wpływa na zaniżenie kosztów terapii lekiem Prolastin;
- projekt wnioskowanego programu lekowego wymaga oznaczenia kotyniny w moczu, a nie przy użyciu smokolizera; nieuwzględnienie w oszacowaniach kosztu badania moczu wpływa na zaniżenie kosztów realizacji programu.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- wnioskodawca nie wyjaśnił dokładnie na czym miałyby polegać działania proponowane w ramach RSS i jak wpłyną one na koszty;
- ze względu na brak danych długookresowych, oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są obarczone niepewnością;
- nie przeprowadzono analizy probabilistycznej, stąd nie można stwierdzić jak stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora wpływa na analizę niepewności i ryzyka.

¹⁶ jakość życia (ang. *quality of life*);

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia finansowania ze środków publicznych produktu Prolastin we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono z perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjentów), w 3-letnim horyzoncie czasowym w ramach proponowanego programu lekowego.

Uwzględniono 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, budesonid, cyklezonid, balkometazon, mometazon).

Populację pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w kolejnych latach oszacowano na: [redacted]; [redacted]; [redacted] osób.

Wyniki obliczeń wnioskodawcy wykazały wzrost wydatków bez względu na przyjętą perspektywę oraz zastosowanie zaproponowanego RSS. Koszty inkrementalne w perspektywie wspólnej są takie same jak w perspektywie płatnika publicznego, wobec czego odstąpiono od ich prezentacji.

Objęcie refundacją leku Prolastin przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika przy czym:

- w przypadku braku RSS o ok.:

- 12,89 mln PLN w 1. roku;
- 17,44 mln PLN w 2. roku;
- 22,31 mln PLN w 3. roku;
- w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS koszty zmaleją o:
 - [redacted] w 1. roku;
 - [redacted] w 2. roku oraz
 - [redacted] w 3. roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że najbardziej wpływające na wyniki 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 ([redacted] osób w kolejnych latach). Koszty inkrementalne przy założeniu, iż liczba pacjentów rozpoczynających terapię lekiem Prolastin w kolejnych latach refundacji będzie wyższa, będą wynosić:

- bez uwzględnienia RSS ok.: 90 mln zł, 97 mln zł oraz 106 mln zł kolejno w 1., 2. oraz 3. roku refundacji;
- uwzględniając RSS: kwoty te są niższe od powyższych o [redacted].

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ następujące aspekty:

- na koszty prowadzonego programu lekowego będą wpływały dodatkowe cotygodniowe wizyty pielęgniarki środowiskowej (czas trwania wlewu może wynieść 0,5 h – 1 h), których rozliczanie w ramach programów będzie wymagało odrębnego finansowania, zatem generowało dodatkowe koszty; brak uwzględnienia kosztów wizyt pielęgniarskich w analizie wpływa na niedoszacowanie kosztów prowadzenia programu;
- 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 w oszacowaniach nie uwzględnił kosztów związanych z podawaniem leku w innych warunkach;
- proponowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw przy przyjętych założeniach nie jest spójna z danymi z wniosku; liczba dostarczonych opakowań będzie niewystarczająca.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- oszacowanie populacji docelowej przyjęte w wariantcie podstawowym analizy (oparte na niepublikowanych danych) przeprowadzono w oparciu o dane od tylko jednego eksperta;
- wnioskodawca nie wyjaśnił dokładnie na czym miałyby polegać działania proponowane w ramach RSS i jak wpłyną one na koszty.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu 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.

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 wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANE].

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Podkreślić należy, że niezależnie od zastosowania RSS technologia pozostaje nieefektywna kosztowo. Istnieje także niepewność co do oszacowania liczebności pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego, natomiast aktualnie proponowany instrument nie zabezpiecza budżetu płatnika przed nadmiernym wzrostem kosztów z tytułu niedoszacowania zużycia leku w populacji. Tym samym zasadne jest jego pogłębienie, poprzez zastosowanie rozwiązań mających na celu osiągnięcie efektywności kosztowej (obniżenie ceny leku) oraz ustalenie maksymalnego poziomu wydatków płatnika (mechanizm typu „cap”). Jednocześnie w ocenie Prezesa Agencji cenne byłoby zaadresowanie w ramach RSS niepewności związanej z wnioskowaniem o skuteczności ocenianego leku i zaproponowanie mechanizmu uwzględniającego płaćenie za efekt.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja wskazuje, że:

- w zapisie nie doprecyzowano, jaki zakres wyników w badaniu tomografii komputerowej kwalifikuje chorych do włączenia do programu lekowego;
- z uwagi na zapis w ChPL o konieczności rozważenia wykonania szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B u pacjentów systematycznie lub wielokrotnie leczonych inhibitorami proteiny uzyskanymi z ludzkiego osocza, wymóg taki powinien być także we wnioskowanym programie lekowym;

- należy rozważyć uwzględnienie w treści programu lekowego wskazania, że dożylna terapia AAT nie jest rekomendowana dla pacjentów po przeszczepie wątroby (zgodnie z wytycznymi MSACAF 2016 - silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).

Ponadto w uwagach Prezesa NFZ do projektu programu lekowego wskazano na trudności praktyczne związane z proponowanym schematem dawkowania leków w programie podkreślając, że 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: 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 (przyp. analityka: gabinet poradni specjalistycznej lub lekarza podstawowej opieki zdrowotnej) w celu dokonania krótkotrwałej infuzji dożylniej.

Powyższe uniemożliwia realizację zapisu mówiącego o możliwości kolejnych infuzji leku w warunkach domowych przez wykwalifikowany personel. Jednocześnie, ponieważ 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).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej 7 organizacji, w tym 5 wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z niedoborem alfa-1 antytrypsyny.

W wytycznych National Institute for Health and Care Excellence NICE 2010 terapia augmentacyjna AAT nie jest rekomendowana u pacjentów z niedoborem AATD;

W pozostałych wytycznych wskazywana jest możliwość prowadzenia terapii augmentacyjnej u pacjentów z AATD. Rekomendacje nie są do końca spójne w zakresie wymaganego poziomu FEV1 kwalifikującego do terapii:

- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc/Polskie Towarzystwo Pneumologii Dziecięcej/Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTChP/PPTD/PTGHiZD 2016), Medical and Scientific Advisory Committee of the Alpha-1 Foundation (MSACAF 2016), Belgian Thoracic Society (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;
 - 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;
 - belgijski BTS 2009 wskazuje, iż spadek FEV1 powinien być u tych pacjentów gwałtowny (120 mL/rok);
- Canadian Thoracic Society (CTS 2012) - zakres FEV1 kwalifikujący do leczenia jest szerszy i wynosi 25-80% przewidywanego; 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;
- Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR 2006) - jako kryteria rozpoczęcia terapii augmentacyjnej wymieniają objawową rozedmę płuc i FEV1/FVC <70% i FEV1 <80%;

- 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);
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2016) - jako grupę docelową dla terapii wskazuje młodych pacjentów z rozedmą płuc, jednakże źródłem dowodów dla rekomendacji są nierandomizowane badania kliniczne i badania obserwacyjne.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych. Leku Prolastin dotyczyły tylko dwie rekomendacje:

- CED 2011 (Committee to Evaluate Drugs, Ministry of Health and Long-Term Care Ontario);
- CVZ 2007 (College Voor Zorgverzekeringen).

Obie były negatywne, a wskazano w nich na brak znaczących korzyści klinicznych oraz wyższe koszty w porównaniu do komparatorów.

Pozostałe cztery rekomendacje:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2017),
- Scottish Medicines Consortium (SMC 2016),
- National Centre for Pharmacoeconomics Ireland (NCPE 2016),
- Haute Autorité De Santé (HAS 2016),

dotyczyły produktu leczniczego Respreeza, z czego tylko jedna rekomendacja (HAS 2016) była pozytywna. Zaznaczono w niej, że lek Respreeza powinien być refundowany w ramach leczenia szpitalnego i wskazano także na niskie korzyści wynikające ze stosowania leku.

Rekomendacje negatywne wskazywały, że nie udowodniono skuteczności klinicznej i opłacalności wnioskowanej technologii; brak jest solidnych dowodów na istotność kliniczną zmniejszenia szybkości utraty gęstości płuc w porównaniu z placebo, stąd uzasadnienie kosztów za osiągnięte korzyści nie jest wystarczające; nie wykazano kosztowej efektywności przy założonym progu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Prolastin jest obecnie refundowany w 9 krajach UE i EFTA (Austria, Belgia, Grecja, Hiszpania, Niemcy, Portugalia, Szwajcaria, Włochy) (na 31 wskazanych), 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.03.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1942.3.2016.JM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Prolastin, inhibitor alfa-1-proteinazy, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika, EAN 5909990048090 w ramach programu lekowego: "Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 58/2017 z dnia 5 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Prolastin (inhibitor alfa-1-proteinazy) kod EAN: 5909990048090, w ramach programu lekowego „Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2017 z dnia 5 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Prolastin (inhibitor alfa-1-proteinazy) kod EAN: 5909990048090, w ramach programu lekowego „Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0)”
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) we wskazaniu: "Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc w ramach programu lekowego (ICD-10 E88.0)". Analiza weryfikacyjna N OT. 4351.9.2017.