



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Respreeza (ludzki inhibitor  
alfa1-proteinazy)**

**we wskazaniu:**

„Leczenie chorych z ciężkim niedoborem  
alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.22.2023

Data ukończenia: 27 lipca 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem CSL Behring 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** CSL Behring 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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>A1ATD</b>	niedobór alfa-1 antytrypsyny (z ang. alpha-1 antitrypsin deficiency)
<b>A1-PI</b>	inhibitor alfa1-proteinazy
<b>AAT, A1AT</b>	alfa-1-antytrypsyna (z ang. alpha-1 antitrypsin)
<b>AATD</b>	niedobór alfa-1 antytrypsyny (alpha-1-antitrypsin deficiency)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (z ang. Adverse Events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BSC</b>	najlepsza terapia standardowa (Best Supportive Care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CRP</b>	białko C (z ang. C-reactive protein)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DGN</b>	dolna granica normy
<b>DLco</b>	zdolność dyfuzyjna tlenu węgla w płucach (ang. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)
<b>DSG</b>	grupa rozpoczynająca leczenie później (ang. delayed-start group).
<b>EBM</b>	Evidence Based Medicine
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESG</b>	grupa rozpoczynająca leczenie wcześniej (ang. early-start group)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FEV1</b>	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. forced expiratory volume in 1 second)
<b>FRC</b>	czynnościowa pojemność zalegająca (ang. Functional Residual Capacity)
<b>FVC</b>	pojemność życiowa (z ang. forced vital capacity)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>GGTP</b>	gammaglutamylotransferaza (z ang. gamma-glutamyl transferase)
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HAV</b>	beztoczkowy wirusa zapalenia wątroby typu (z ang. hepatitis virus A)
<b>HBsAg</b>	antygen HBs
<b>HBV</b>	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. hepatitis virus B)
<b>HCV</b>	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. hepatitis virus C)
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności, HIV (z ang. human immunodeficiency virus)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>HU</b>	jednostka opisująca gęstość radiologiczną tkanki (z ang. Hounsfield Unit)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. Intention To Treat)
<b>Kco</b>	stała dyfuzji tlenu węgla
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2022.0.2301 t.j.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)

<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. Modified Intention To Treat)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NA</b>	Nieosiągalne do oceny (z ang. Not Assessable, Not Evaluable)
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NE</b>	Elastaza neutrofilowa
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu
<b>NO</b>	Nie osiągnięto
<b>NS</b>	Nieistotne statystycznie
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>p.p.</b>	Punkt procentowy
<b>PD15</b>	15. percentyl gęstości płuc (ang. 15th percentile density)
<b>per</b>	Percentyl
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLA</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>QUOROM</b>	Quality of Reporting of Meta-analyses
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (z ang. Risk Difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTG</b>	badanie rentgenowskie
<b>RV</b>	objętość zalegająca (ang. Residual Volume)
<b>SAEs</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation)
<b>SE</b>	Błąd standardowy (z ang. Standard Error)
<b>SERPINA1</b>	gen kodujący białko A1AT z rodziny inhibitorów proteaz serynowych (ang. serine protease inhibitors)
<b>SGRQ</b>	Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (St George's Respiratory Questionnaire)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TEAEs</b>	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. Treatment-Emergent Adverse Events)
<b>Technologia</b>	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
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TLC</b>	całkowita pojemność płuc (z ang. total lung capacity)
<b>TLV</b>	całkowita objętość płuc (z ang. Total Lung Volume)
<b>TRAEs</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. Treatment-Related Adverse Events)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2023.0.826 t.j.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2022.0.2561 t.j.)
<b>UT</b>	Pacjenci nieleczeni (z ang. UnTreated)
<b>VC</b>	pojemność życiowa (z ang. vital capacity)
<b>w.n.</b>	wartość należna
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

---

<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>AOTMiT</b>	

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	52
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	61
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	61
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	61

4.3.	Komentarz Agencji .....	63
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>64</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	64
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	64
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	65
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	71
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	71
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	72
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	76
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	78
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	79
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	80
5.4.	Komentarz Agencji .....	80
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>82</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	82
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	83
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	86
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	87
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	88
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	89
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	90
6.4.	Komentarz Agencji .....	90
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>92</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>93</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>94</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>96</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>99</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>105</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>106</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>109</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

16.05.2023 r, PLR.4500.3977.2021.21.WMO,  
PLR.4500.3978.2021.20.WMO,  
PLR.4500.3979.2021.19.WMO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991245702;
  - Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 4000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991439798;
  - Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991439804.
- Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i 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:

– [ ] zł (op. dawka 1000 mg), [ ] zł (op. dawka 4000 mg), [ ] zł (op. dawka 5000 mg)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[ ]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg, Niemcy

Wnioskodawca

CSL Behring GmbH

Niemcy, 35041 Marburg,

Emil-von-Behring Strasse 76



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2023, znak PLR.4500.3977.2021.21.WMO, PLR.4500.3978.2021.20.WMO, PLR.4500.3979.2021.19.WMO (data wpływu do AOTMiT 16.05.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991245702;
- Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 4000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991439798;
- Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991439804.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.06.2023 r., znak OT.423.1.22.2023.2.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.07.2023 r. pismem znak PLR.4500.3977.2021.27.KGA, PLR.4500.3978.2021.26.KGA, PLR.4500.3979.2021.25.KGA z dnia 10.07.2023 r.

Dodatkowo Minister Zdrowia zawarł w zleceniu prośbę o: 1) weryfikację konieczności wykonywania pletyzmografii całego ciała przy kwalifikacji pacjenta do przedmiotowego programu lekowego oraz 2) ocenę, czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a w przypadku negatywnej oceny, wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowej terapii.

Odpowiedzi na te prośby zamieszczono w rozdziale 8 niniejszej AWA.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Respreeza® (ludzka alfa1-antytrypsyna/alfa1-proteinaz inhibitor) w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków 2021
- Analiza Kliniczna. Respreeza® (ludzka alfa1-antytrypsyna/alfa1-proteinaz inhibitor) w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków 2021
- Analiza Ekonomiczna. Respreeza® (ludzki inhibitor alfa1-antytrypsyny) w leczeniu chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków 2021
- Analiza Wpływu na Budżet. Respreeza® (ludzka alfa1-antytrypsyna) w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków 2021
- Analiza racjonalizacyjna. Respreeza (ludzka alfa1 antytrypsyna) w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków 2021
- Aktualizacja wyników AE / BIA / AR. Respreeza® (ludzki inhibitor alfa1-antytrypsyny) w leczeniu chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc. [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Respreeza zgodnie z uwagami AOTMiT zawarte w piśmie znak PLR.4500.3977.2021.27.KGA, PLR.4500.3978.2021.26.KGA, PLR.4500.3979.2021.25.KGA z dn. 10.07.2023

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Respreeza, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg – 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu – 05909991245702; Respreeza, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 4000 mg – 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu – 05909991439798; Respreeza, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5000 mg – 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu – 05909991439804.
<b>Kod ATC</b>	B02AB02
<b>Substancja czynna</b>	Ludzki inhibitor alfa1-proteinazy (Wyprodukowany z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców)
<b>Droga podania</b>	Infuzja dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Uważa się, że ludzki inhibitor alfa1-proteinazy jest głównym czynnikiem antyproteazowym w dolnych drogach oddechowych, gdzie hamuje elastazę neutrofilową (NE). Organizm normalnego zdrowego człowieka wytwarza wystarczającą ilość inhibitora alfa1-proteinazy, aby kontrolować NE wytwarzaną przez aktywowane neutrofile i tym samym zapobiegać niepożądaną proteolizę tkanki płucnej przez NE. Czynniki, które zwiększają kumulację i aktywację neutrofilów w płucach, takie jak zakażenie dróg oddechowych lub palenie tytoniu, zwiększają w efekcie stężenie NE. Jednakże osoby z niedoborem endogennego inhibitora alfa1-proteinazy nie są w stanie utrzymywać odpowiedniego poziomu ochrony przed działaniem proteaz, w związku z czym występuje u nich szybsza proteoliza ścian pęcherzyków płucnych, rozpoczynająca się jeszcze przed wystąpieniem klinicznie jawnej obturacyjnej choroby płuc w trzeciej lub czwartej dekadzie życia.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie ludzkim inhibitorem alfa1-proteinazy chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	1) wiek 18 lat i powyżej; 2) ciężki wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny (inhibitora alfa1-proteinazy) (A1AT), z udokumentowanym stężeniem A1AT < 11 µM (0,5 g/l), potwierdzony fenotypowaniem białka (metoda immunoelektroforezy) lub badaniem genetycznym (genotypy ZZ, SZ, Z(null), (null,null) lub inne rzadkie warianty niedoborowe); 3) rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej; 4) wartość należna FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70%, FEV1/FVC < DGN (dolnej granicy normy); 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 7) niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; 8) udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B; 9) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia ludzkim inhibitorem alfa-1 proteinazy, a ich dotychczasowe leczenie ludzkim inhibitorem alfa-1 proteinazy było finansowane w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu Respreeza to 60 mg/kg masy ciała (mc.) podawane raz na tydzień. Pacjenci w podeszłym wieku: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Respreeza u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej) w specjalnie zaplanowanych badaniach klinicznych.

Źródło: ChPL Respreeza

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 sierpnia 2015 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Respreeza jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy (np. z genotypem PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pacjenci powinni być objęci optymalnym postępowaniem farmakologicznym i niefarmakologicznym i wykazywać oznaki postępującej choroby płuc (np. mniejsza natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1), upośledzona zdolność chodzenia lub zwiększona liczba zaostrzeń) w ocenie lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru inhibitora alfa1-proteinazy.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Respreeza

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Respreeza nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Jednakże oceniano w Agencji inny produkt leczniczy zawierający ludzki inhibitor alfa 1-proteinazy – Prolastin we wskazaniu „Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc w ramach programu lekowego (ICD-10 E88.0)” (AWA OT.4351.9.2017). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, uznali za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Prolastin. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2017 z dnia 05.06.2017 r.<sup>1</sup></b>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prolastin (inhibitor alfa-1-proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiołka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiołka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika, kod EAN 5909990048090, w ramach programu lekowego „Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Analiza efektywności kosztowej opiera się na przyroście QALY, który w istocie nie został wykazany. Mimo tego, koszty takiego leczenia wielokrotnie przekraczają przyjęty próg opłacalności z punktu widzenia korzyści klinicznych.</p> <p>[...]</p> <p>Brakuje dowodów, aby terapia ta wpływała istotnie na czas przeżycia chorych z niedoborem AAT oraz śmiertelność w ich grupie. W wieloletnich badaniach randomizowanych nie obserwowano korzystnego wpływu na dynamikę wartości FEV1, ale potwierdzono modyfikujący wpływ leczenia substytucyjnego na progresję rozedmy płuc u chorych z ciężkim AATD. Wykazano także znaczące spowolnienie w zakresie surogatowego punktu końcowego, jakim jest utrata gęstości mięszu płuc oceniana metodą densytometrii płuc, za pomocą tomografii komputerowej. Korzystny efekt terapii był tym większy, im wcześniej rozpoczynano suplementację AAT. Nie wykazano, aby suplementacja AAT znacząco wpływała na poprawę stanu klinicznego chorych z łagodną i skrajnie ciężką obturacją (FEV1 &lt; 30% wartości należnej). Nie potwierdzono, aby technologia ta stanowiła skuteczną profilaktykę rozwoju rozedmy u dorosłych o genotypie warunkującym ciężki niedobór AAT. Znaczącym ograniczeniem długotrwałego stosowania dożylnych terapii substytucyjnej AAT, także z punktu widzenia jej kosztocłonności, jest konieczność cotygodniowych wlewów dożylnych, niezależnie od ograniczonej populacji chorych, którzy mogliby być objęci programem, określonej na podstawie opinii ekspertów i dostępnych rejestrów.”</p>
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 34/2017 z dnia 07.06.2017 r.<sup>2</sup></b>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Prolastin, inhibitor alfa-1-proteinazy, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiołka 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)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p>

<sup>1</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/042/SRP/U\\_22\\_187\\_170605\\_stanowisko\\_58\\_Prolastin\\_art\\_35.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/042/SRP/U_22_187_170605_stanowisko_58_Prolastin_art_35.pdf)

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/042/REK/RP\\_34\\_2017\\_Prolastin.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/042/REK/RP_34_2017_Prolastin.pdf)


Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>„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.</p> <p>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.</p> <p>Na niekorzyść wnioskowanej technologii wskazuje roczny wskaźnik zaostrzeń POChP z uwzględnieniem narażenia, uzyskany w badaniu RAPID, który w grupie A1PI był istotnie statystycznie większy w porównaniu z komparatorem.</p> <p>[...]</p> <p>Brak jest dowodów na to, że terapia istotnie wpływa na śmiertelność i oczekiwany czas trwania życia pacjentów z AATD.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>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 obciążone niepewnością z powodu braku danych. Określając jej wielkość wykorzystano informacje tylko od jednego eksperta.</p> <p>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.”</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] (op. dawka 1000 mg), [redacted] (op. dawka 4000 mg), [redacted] (op. dawka 5000 mg)
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>Op. dawka 1000 mg:</p> <p>[redacted]</p> <p>Op. dawka 4000 mg:</p> <p>[redacted]</p>

	Op. dawka 5000 mg: 
--	--

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Niedobór alfa-1 antytrypsyny (AATD – ang. *alpha-1-antitrypsin deficiency*, synonim – niedobór inhibitora Alfa-1-proteinazy) 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*

E88.0 Zaburzenia przemian białek osocza niesklasyfikowane gdzie indziej  
Obejmuje: niedobór alfa-1–antytrypsyny oraz bisalbuminemię

J44.8 Inna określona przewlekła obturacyjna choroba płuc  
Przewlekłe zapalenie oskrzeli:  
• astmatyczne (obturacyjne) BNO (bliżej nieokreślone)  
• rozedmowe BNO  
• obturacyjne BNO

### Rokowanie

Zależność pomiędzy następstwami klinicznymi niedoboru, a jego determinantami genetycznymi nie została wyjaśniona. Rodzaj mutacji nie warunkuje obrazu klinicznego choroby płuc i osoby o tym samym genotypie niedoborowym mogą rozwijać bardzo różne powikłania w obrębie układu oddechowego. Palenie tytoniu jest najważniejszym czynnikiem środowiskowym determinującym dynamikę uszkodzenia płuc i rozwój objawów, zwłaszcza POChP. To kluczowy, silny czynnik ryzyka tej choroby zarówno u osób z ciężkim wrodzonym niedoborem AAT (PI\*ZZ, PI\*SZ, PI\*Null/Null), jak i nosicieli jednego niedoborowego allelu (PI\*MZ). Objawowa postać niedoboru jednak nie zawsze jest związana z narażeniem na dym tytoniowy lub czynniki zawodowe.

Źródło: *PTChP/PTPD/PTGD 2016*

### Diagnostyka

Pełna diagnostyka laboratoryjna AATD polega na ocenie stężenia białka AAT w surowicy oraz analizie fenotypu i/lub genotypu. Wg polskich wytycznych PTChP/PTPD/PTGD 2016 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  $\mu\text{M}$ , co odpowiada wartości 83 – 220 mg/dl. 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  $\mu\text{M}$ ), 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*. Genotypowanie pozwala na bezpośrednią identyfikację nieprawidłowości w obrębie genu AAT, czyli mutacji w locus genu *SERPINA1* odpowiedzialnej za powstanie deficytu. Najpowszechniejsze metody genotypowania opierają się na technice PCR i umożliwiają identyfikację jedynie dwóch najczęściej występujących mutacji: PI\*Z i PI\*S.

Źródła: PTChP/PTPD/PTGD 2016

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Niedobór AAT jest najczęstszą chorobą genetyczną w populacji osób dorosłych pochodzenia europejskiego. Szacuje się, że u 1–5 % chorych z rozedmą płuc jest ona powodowana wrodzonym niedoborem AAT. Występowanie ciężkiej formy niedoboru AAT (PI\*ZZ) szacuje się na 1/1500–1/3500 żywych urodzeń w większości populacji, przy czym obserwowany jest gradient zmniejszania się częstości wariantu \*Z z północy na południe, a wariantu \*S z zachodu na wschód Europy.

Polskie dane na temat częstości niedoboru AAT 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.

Źródło: PTChP/PTPD/PTGD 2016

Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika, że w latach 2014 – 2022 rozpoznano 41 pacjentów z rozpoznaniem łącznie kodów E88.0 i J44.8. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniami E88.0 i J44.8 (ICD10) w latach 2014 – 2022 (baza SWIAD NFZ, dostęp: lipiec 2023)

Rozpoznanie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	suma
E88.0	423	407	390	427	446	546	455	560	489	2 971
J44.8	10	19	24	15	33	35	36	42	45	215
jednoczesne E88.0 i J44.8	2	1	3	0	5	5	12	16	15	41
E88.0 i sprawozdana procedura I65*	57	78	56	62	72	95	125	152	120	560
E88 wraz ze wszystkimi podkodami oraz J44 wraz z podkodami z wykonaniem diagnostyki genetycznej^	141	93	82	81	127	102	140	152	200	1 069

\* badania laboratoryjne, chemia analityczna - oznaczenie poziomu alfa-1-Antytrypsyny

^ ze sprawozdanym wykonaniem świadczenia „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”

Trzeba zaznaczyć, że wskazane kody obejmują dodatkowe jednostki chorobowe, poza wskazanymi we wniosku (tj. kod E88.0 bisalbuminemię, natomiast kod J44.8 trzy jednostki, w tym rozedmowe bliżej nieokreślone przewlekłe zapalenie oskrzeli; szczegółowy opis kodów znajduje się powyżej w rozdz. 3.2. niniejszej analizy). Stąd, porównując zamieszczone wyżej dane z oszacowaniami populacji wykonanymi przez wnioskodawcę, należy mieć na uwadze powyższe uwarunkowanie.

Należy mieć na uwadze, że zarówno dane epidemiologiczne podane w polskich wytycznych jak i dane z bazy NFZ nie uwzględniają kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, które będą wpływać na liczbę chorych kwalifikujących się do programu.

W ramach prac nad niniejszą AWA skontaktowano się z koordynatorem Krajowego Rejestru Chorych z Wrodzonym Niedoborem alfa1-Antytrypsyny, z prośbą o dane z rejestru dotyczących m.in. liczebności pacjentów w populacji docelowej, jednak do dnia przekazania niniejszej AWA nie otrzymano takich danych.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence – <https://www.nice.org.uk>
- Guidelines International Network – <https://www.g-i-n.net>
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc – <https://ptchp.org/>
- European Respiratory Society – <https://ersnet.org/>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – <https://goldcopd.org/>
- Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Foundation – <https://www.copdfoundation.org/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – <http://www.sign.ac.uk>
- Scholar.google.com

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 07.07.2023. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od 2016 roku, to jest do wytycznych opublikowanych do 5 lat przed złożeniem wniosku refundacyjnego (2021 rok). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>GOLD 2023</b> (międzynarodowe)	<p><b>Rekomendacje przedstawiają globalną strategię diagnostyki, leczenia i profilaktyki POChP</b></p> <p><u>Terapia argumentacyjna AAT</u></p> <p>Badania sugerują zmniejszenie progresji spirometrycznej u pacjentów leczonych w porównaniu z pacjentami nieleczonymi, oraz że zmniejszenie jest najbardziej skuteczne u pacjentów z FEV1 35-49%. Osoby, które nigdy nie paliły lub byli palacze, u których FEV1 wynosi 35-60%, zostały zasugerowane jako osoby najbardziej odpowiednie do terapii wspomagającej AATD (poziom dowodu: B).</p> <p><i>Kategoria dowodu B: źródło dowodu – badanie RCT z istotnymi ograniczeniami, ograniczone dowody</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów – brak informacji.</i></p>
<b>ERS 2017</b> (europejskie)	<p><b>Wytyczne dot. diagnostyki i leczenia chorób płuc w niedoborze <math>\alpha</math>1-antytrypsyny</b></p> <p><u>Terapia wspomagająca AATD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W ki ku randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących ciężkiej AATD wykazano, że dożylna terapia wspomagająca zmniejsza postęp rozemdy płuc oceniany za pomocą densytometrii CT.</li> <li>• Nie ma dowodów potwierdzających skuteczność terapii wspomagającej AAT u pacjentów z genotypami Pi*SZ, Pi*MZ lub obecnych palaczy o jakimkolwiek fenotypie białkowym.</li> <li>• W badaniach klinicznych stosowano stałe dawki AAT określone na podstawie masy ciała. To, czy indywidualizacja dawkowania w oparciu o minimalne poziomy dla każdego pacjenta przynosi jakiegokolwiek korzyści, wymaga potwierdzenia.</li> </ul> <p>Chirurgiczne zmniejszanie objętości płuc</p> <p>– Chirurgiczne zmniejszenie objętości i umieszczenie zastawek wewnątrzskrzelowych można rozważyć u wybranych pacjentów z AATD, ale potrzebne są dalsze badania w celu potwierdzenia roli takich terapii. Optymalne wyn ki tych technik uzyskuje się, gdy staranna ocena ryzyka i korzyści jest przeprowadzana przez wielodyscyplinarny zespół doświadczony w zmniejszaniu objętości płuc i AATD.</p> <p>Przeszczepienie płuc</p> <p>– Korzyści związane z przeżyciem po przeszczepieniu płuc u pacjentów z AATD nie są jasne. Ogólnie, pacjenci z AATD mają lepszą jakość życia po przeszczepieniu płuc. Czas skierowania, tempo pogorszenia czynności płuc, stan zdrowia i wsparcie socjalne różnią się w zależności od pacjenta i będą miały wpływ na ocenę pod kątem przeszczepienia płuc. W szczególności zbadania wymaga rola terapii augmentacyjnej po przeszczepieniu płuc.</p> <p><i>Poziom dowodów, siła rekomendacji – brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów – autorzy zgłosili konflikty interesów,</i></p>
<b>COPD Foundation 2016</b> (USA)	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia niedoboru alfa-1 antytrypsyny u osób dorosłych</b></p> <p><u>Leczenie choroby płuc u pacjentów z AATD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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).</li> <li>– Operacje zmniejszenia płuc nie są rekomendowane u pacjentów z POChP związanym z AATD (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości).</li> </ul> <p><u>Dożylna terapia substytucyjna w AATD jest rekomendowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dla pacjentów z FEV1 stanowiącym 30-65% przewidywanego (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody),</li> <li>– dla pacjentów z FEV1 niższym niż 30% przewidywanego (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody),</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dla pacjentów z martwiczym zapaleniem tkanki podskórnej (silna rekomendacja, niskiej jakości dowody).</li> </ul> <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"> <li>- wyższe dawki niż zatwierdzone przez FDA nie są rekomendowane (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody),</li> <li>- dożylna terapia substytucyjna nie jest rekomendowana dla pacjentów z chorobą płuc, którzy kontynuują palenie (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody),</li> <li>- monitorowanie poziomu AAT we krwi w celu oceny adekwatności stosowanej dawki AAT nie jest rekomendowane (silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody),</li> <li>- wytyczne nie rekomendują stosowania dożylnych terapii AAT u pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli bez obturacji dróg oddechowych (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody),</li> <li>- dożylna terapia AAT nie jest rekomendowana dla pacjentów po przeszczepie wątroby (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody),</li> <li>- dożylna terapia nie jest rekomendowana u pacjentów z genotypem MZ (silna rekomendacja, dowody niskiej jakości).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów, siła rekomendacji: zalecenia oceniano pod względem siły (silna, średnia, słaba) oraz jakości dowodów (wysoka, umiarkowana, niska). Siła zalecenia została ustalona w drodze głosowania w Komitecie, a silne zalecenie, nawet w przypadku słabych dowodów, odzwierciedla szeroki konsensus wśród ekspertów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Alpha-1 Foundation</i>  <i>Konflikt interesów – autorzy zgłosili konflikty interesów</i></p>
PTChP/PTPD/PTGD 2016 (Polska)	<p><b>Rekomendacje dotyczą standardów diagnozy i opieki nad pacjentami z dziedzicznym niedoborem alfa-1 antytrypsyny</b></p> <p><u>Objawowe leczenie stabilnej choroby płuc</u></p> <p>Do podstawowych metod leczenia przewlekłej choroby płuc, w szczególności POChP, do której dochodzi w wyniku dziedzicznego niedoboru alfa-1 antytrypsyny należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ścisłe stosowanie się do zaleceń dotyczących zakazu czynnego i biernego palenia;</li> <li>- unikanie wdychania substancji drażniących (w miejscu pracy i w domu);</li> <li>- zapobieganie i intensywne leczenie zakażeń układu oddechowego; rekomendowane jest wykonywanie szczepień przeciwko grypie i pneumokokom;</li> <li>- wczesne rozpoczęcie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela w przypadku występowania objawów obturacji dróg oddechowych;</li> <li>- rehabilitacja ogólna i oddechowa, rekomendowane jest przygotowanie dla pacjenta programu ćwiczeń;</li> <li>- zalecenia dietetyczne, utrzymanie optymalnej masy ciała;</li> <li>- domowa tlenoterapia, zgodnie z ogólnie przyjętymi wskazaniami;</li> <li>- przeszczepienie płuc, zgodnie z ogólnie przyjętymi wskazaniami.</li> </ul> <p><u>Terapia ludzkim inhibitorem alfa-1 antytrypsyny (AAT):</u></p> <p>Jedyną swoistą metodą leczenia ciężkiego niedoboru AAT jest jego dożylna substytucja, z zastosowaniem białka uzyskanego z surowicy zdrowych osób.</p> <p>Terapia dawką 60 mg/kg mc./tydz. jest rekomendowana dla pacjentów z ciężkim dziedzicznym AATD, rozedmą płuc i stężeniem AAT w surowicy <math>\leq 11</math> <math>\mu\text{mol/L}</math>, którzy spełniają następujące kryteria spirometryczne: FEV1 po podaniu leków rozszerzających oskrzela wynoszący 30-65% przewidywanego, przewidywany lub roczny spadek FEV1 <math>\geq 50</math> mL/rok. Terapia jest stosowana dożywotnio. 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 wskazywały, 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 substytucyjną.</p> <p>Nie wykazano istotnego wpływu suplementacji AAT u pacjentów z łagodną i bardzo ciężką (FEV1 &lt; 30% przewidywanego) obturacją dróg oddechowych.</p> <p>Wysokie koszty i konieczność cotygodniowego podania dożylnego stanowią istotne czynniki ograniczające możliwość długotrwałego podawania leku.</p> <p>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>Poziom dowodów, siła rekomendacji: brak informacji.</i>  <i>Konflikt interesów – brak informacji.</i></p>
NICE 2019 (2004) (Wielka Brytania)	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia POChP</b></p> <p><i>[Zalecenia dot. AATD datowano na 2004 rok, nie dokonano przeglądu dowodów w 2019 roku]</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjenci ze zdiagnozowanym AATD powinni zostać skierowani do specjalistycznego ośrodka, w którym zostaną przedyskutowane dostępne sposoby leczenia. Terapia zastępcza AAT nie jest rekomendowana u pacjentów z niedoborem AAT.</p> <p><i>Źródło finansowania: NICE</i> <i>Poziom dowodów, siła rekomendacji – brak informacji.</i></p>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty 5 organizacji, które odnoszą się do leczenia niedoboru alfa1-antytrypsyny: Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Foundation (COPD Foundation 2016), European Respiratory Society (ERS 2017), Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii Dziecięcej (PTChP/PPTD/PTGHiZD 2016) GOLD 2023, National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019).

We wszystkich wytycznych oprócz NICE 2019 wskazywana jest możliwość prowadzenia terapii zastępczej u pacjentów z AATD (NICE uznaje, że terapia zastępcza AAT nie jest rekomendowana u pacjentów z niedoborem AAT, należy mieć jednak na uwadze w tym dokumencie, że zalecenia dot. AATD datowano na 2004 rok). Rekomendacje nie są do końca spójne w zakresie wymaganego poziomu FEV1 kwalifikującego do terapii, terapia dożylna ludzkim inhibitorem alfa-1 antytrypsyny rekomendowana jest u pacjentów, u których FEV1 po podaniu leków rozkurczających oskrzela wynosi 30-65% przewidywanego (również w polskich wytycznych PTChP/PPTD/PTGHiZD 2016 które wskazują również, iż dożylny AAT może być stosowany u pacjentów z wyższym FEV1 niż 65%, u których roczny spadek FEV1  $\geq$  50mL/rok), jednak w wytycznych COPD Foundation 2016 jako wskazanie do terapii u pacjentów z AATD wymienia się również FEV1 niższy niż 30% przewidywanego (słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody). Warto przy tym zauważyć, że wnioskowany w programie lekowym zakres FEV1 wynosi 30-70% po leku rozszerzającym oskrzela. W polskich wytycznych zwrócono uwagę, że brak jest dowodów na to, że terapia AAT istotnie wpływa na śmiertelność i oczekiwany czas życia pacjentów.

W wytycznych ERS 2017 w kontekście leczenia AATD wymieniano również chirurgiczne zmniejszanie objętości płuc i przeszczep płuc, jednak w dokumencie COPD Foundation 2016 operacje zmniejszenia płuc nie są rekomendowane u pacjentów z POChP związanym z AATD.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania niniejszej AWA nie otrzymano opinii ekspertów.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.06.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 49), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są leki stosowane w leczeniu objawowym we wnioskowanym wskazaniu. Do interwencji opisanych wskazaniem refundacyjnym w leczeniu POChP należą:  $\beta$ 2-mimetyki długo działające,  $\beta$ 2-mimetyki krótko działające, leki antycholinergiczne długo działające, leki antycholinergiczne krótko działające, wziewne kortykosteroidy, teofilina, leki przeciwleukotrienowe.

Wszystkie nw. produkty lecznicze są refundowane w ramach katalogu A 1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności 30% lub ryczałt.*

Szczegółowe wskazania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Grupa limitowa Zakres wskazań objętych refundacją (tylko związane z POChP)
198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	
Formoteroli fumaras	• Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Formoteroli fumaras dihydricus	
Salmeterolum	
199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	• Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	

Substancja czynna	Grupa limitowa Zakres wskazań objętych refundacją (tylko związane z POChP)
199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> </ul>
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	
199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	
Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> </ul>
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	
199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi	
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras + Glycopyrronium	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta 2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta 2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych</li> </ul>
Fluticasoni furoas + Umeclidinium + Vilanterolum	
Formoteroli fumaras dihydricus + Glycopyrronium + Budesonidum	
200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	
Budesonidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> </ul>
Ciclesonidum	
Fluticasoni propionas	
200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w niskich dawkach	
Budesonidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> </ul>
200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w średnich dawkach	
Budesonidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> </ul>
200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postaci płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	
Budesonidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> </ul>
201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	
Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> </ul>
Ipratropii bromidum	
201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	
Glycopyrronii bromidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia</li> </ul>
Umeclidinii bromidum	
Tiotropii bromidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 &lt;50% oraz ujemną próbą rozkurczową</li> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące</li> </ul>
Tiotropium	
201.3, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o długim działaniu	
Indacaterolum + Glycopyrronii bromidum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia</li> </ul>
Olodaterolum + Tiotropium	
Umeclidinii bromidum + Vilanterolum	
203.0, Inne leki doustne stosowane w <u>obturacyjnych chorobach dróg oddechowych</u> - teofilina - postaci o przedłużonym uwalnianiu	
Theophylline	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
Theophyllinum	
204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	
Montelukastum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła obturacyjna choroba płuc</li> </ul>

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Placebo (+BSC)	„Mając na względzie wytyczne praktyki klinicznej oraz brak finansowania leczenia uzupełniającego ciężki niedobór A1AT w Polsce, jako komparator dla wnioskowanej terapii należy przyjąć brak leczenia uzupełniającego AAT, które w badaniach klinicznych odpowiadające	Wybór zasadny
Dodatkowo: lek Prolastin (ludzki		Wybrany komparator główny – BSC – jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
inh bitor alfa1-proteinazy)	<p>zastosowaniu placebo (+ optymalne postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne).</p> <p>Ponieważ porównawczą ocenę efektywności klinicznej leczenia uzupełniającego wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny ze względu na rzadkość schorzenia i ograniczone dowody kliniczne rozszerzono ogólnie na ludzkie osoczopochodne preparaty, w raporcie należy uwzględnić także porównawczą ocenę produktu Respreeza z innymi ludzkimi preparatami AAT (przede wszystkim w zakresie biorównoważności i bezpieczeństwa), zwłaszcza z preparatem Prolastin, który jest dostępny w Polsce, był już oceniany w tym wskazaniu przez AOTMiT (AWA Prolastin 2017) oraz był stosowany w drugim pod względem liczebności badaniu RCT”</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz w § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań.</p> <p>Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p>

Należy mieć na uwadze, że wybrany przez wnioskodawcę komparator dodatkowy nie jest aktualnie refundowany, a leczenie BSC we włączonych badaniach może odbiegać od polskiej praktyki postępowania.

## 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 była „ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Respreeza (ludzka osoczopochodna alfa1-antytrypsyna, ludzki inhibitor alfa1-proteinazy) w leczeniu podtrzymującym (terapia uzupełniająca, suplementacyjna) w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT, A1AT) oraz oznakami postępującej choroby płuc.”

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) (A1AT), z udokumentowanym stężeniem A1AT &lt; 11 µM (0,5 g/l), potwierdzony badaniem genetycznym – genotypy ZZ, SZ, Z(null), (null,null) lub inne rzadkie warianty niedoborowe;</li> <li>▪ rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej;</li> <li>▪ wartość należna FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70%, FEV1/FVC &lt; DGN (dolnej granicy normy);</li> <li>▪ niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>▪ wiek ≥18 roku życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia</li> <li>▪ ze względu na rzadki charakter schorzenia oraz ograniczone dane kliniczne dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji (np. badania nieprecyzujące wszystkich z poszukiwanych kryteriów włączenia, prowadzone wśród chorych w innym zakresie parametrów spirometrycznych, itp.), następnie oceniając zgodność populacji włączonej z kryteriami programu lekowego na podstawie charakterystyk wejściowych i opisując ograniczenia dowodów klinicznych oraz poszukując wyników w podgrupach zgodnych z populacją docelową</li> <li>▪ udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B, jako jedno z kryteriów włączenia do programu lekowego związane z profilaktyką zakażeń wirusami hepatotropowymi u osób przewlekle planujących stosować ludzkie preparaty osoczopochodne nie zawarto w kryteriach przeglądu systematycznego</li> </ul>	<p>Zgodnie z zapisami <u>zaakceptowanego</u> programu lekowego, potwierdzenie ciężkiego niedoboru alfa1-antytrypsyny można przeprowadzić również metodą fenotypowania.</p> <p>Potwierdzenie badaniem genetycznym występowały wyłącznie w <u>pierwotnej</u> wersji programu lekowego.</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Respreeza (na rynku amerykańskim występująca pod nazwą Zemaira) lub inna ludzka osoczopochodna alfa-1 antytrypsyna podawana we wlewach dożylnych, stosowana w leczeniu podtrzymującym w dawce 60 mg/kg masy ciała raz na tydzień</li> <li>▪ Ponieważ ocenianą interwencję stanowi leczenie warunkowanego genetycznie niedoboru głównego w organizmie inhibitora proteinaz serynowych polegające na uzupełnianiu go za pomocą dożylnych wlewów pozyskiwanej z ludzkiego osocza alfa1-antytrypsyny oraz biorąc pod uwagę, że jednostka chorobowa należy do grona rzadkich, a przyspieszona progresja utraty tkanki płucnej jest dyskretna i obejmuje okres całego życia, ocenę efektywności klinicznej nie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dopuszczano również inne formy dawkowania AAT równoważne dawce 60 mg/kg na tydzień</li> </ul>	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	ograniczono jedynie do konkretnego produktu osoczopochodnego, ale rozszerzono na wszystkie dostępne preparaty ludzkiej alfa1-antytrypsyny, by maksymalnie wykorzystać wszystkie dostępne dowody kliniczne.		
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ placebo/brak leczenia uzupełniającego AAT (+ optymalne postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne)</li> <li>▪ inne zarejestrowane produkty ludzkiej osoczopochodnej AAT (umożliwiające porównanie z produktem Respreeza) – ponieważ porównawczą ocenę efektywności klinicznej leczenia uzupełniającego wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny ze względu na rzadkość schorzenia i ograniczone dowody kliniczne rozszerzono ogólnie na ludzkie osoczopochodne preparaty, w raporcie uwzględniono także porównawczą ocenę produktu Respreeza z innymi preparatami AAT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inne niż uwzględniane komparatory</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ śmiertelność</li> <li>▪ progresja rozedmy płuc w pomiarze gęstości tkanki płucnej w TK</li> <li>▪ zaostżenia POChP</li> <li>▪ ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym (FEV1, FVC, VC), ocena zdolności dyfuzji gazów w płucach</li> <li>▪ wydolność fizyczna</li> <li>▪ czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc</li> <li>▪ stężenia AAT w surowicy</li> <li>▪ jakość życia</li> <li>▪ biorównoważność (w przypadku porównania różnych preparatów AAT)</li> <li>▪ bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inne niż uwzględniane punkty końcowe (ocena wyłącznie parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie)</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników do pełnotekstowych badań</li> <li>▪ badania obserwacyjne (prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej) – liczba pacjentów leczonych AAT &gt;25 osób – opublikowane w formie pełno tekstowej:</li> <li>▪ porównania kohort (leczeni vs nieleczeni)</li> <li>▪ badania wzdluzne pre/post (porównanie okresów przed vs po rozpoczęciu leczenia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>▪ badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej i randomizacji</li> <li>▪ abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż RCT uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej</li> <li>▪ badania przekrojowe (bez obserwacji wzdluznej)</li> <li>▪ badania bez porównania kohorty leczonej do nieleczonej lub okresu w trakcie leczenia do okresu bez leczenia (w tym zmiany zachodzące w trakcie leczenia)</li> <li>▪ badania obserwacyjne obejmujące ≤ 25 chorych leczonych AAT</li> <li>▪ ocena tolerancji i/lub bezpieczeństwa leczenia AAT w przypadku badań obserwacyjnych została ograniczona do produktów określonych jako Respreeza/Zemaira</li> </ul>	<p>W ramach uzupełnienia analiz, wnioskodawca wyjaśnił kwestię kryterium 25 chorych leczonych AAT: „Biorąc pod uwagę liczbę włączonych badań i publikacji oraz liczebność populacji poddanej ocenie zastosowano arbitralnie dodatkowe kryterium minimalnej liczebności populacji włączonej do badania celem wykluczenia mało liczebnych badań nie wnoszących wiarygodnych informacji do ogólnej oceny klinicznej.</p> <p>Z raportu na 64 analizowane w pełnym tekście publikacje jedynie 6 wykluczono z uwagi na zbyt małą liczebność populacji – były to badania nie wnoszące dodatkowych istotnych informacji o skuteczności leku Respreeza”.</p> <p>Wnioskodawca scharakteryzował wykluczone badania. W opinii Agencji wykluczone badania nie</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			miałyby wpływu na ocenę skuteczności AAT.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ publikacje w języku polskim lub angielskim</li> </ul>	-	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach: Medline, Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 22.11.2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w ww. bazach z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 14.06.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 19 publikacji, które opisywały następujące badania:

- Badania RCT porównujące alfa-1 antytrypsynę z placebo:
  - *RAPID*: publikacja *Chapman 2015* oraz *RAPID-OLE (faza wydłużone badania RAPID)*: publikacja *McElvaney 2017* (oraz dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa dla alternatywnego dawkowania leku w publikacji *Greulich 2018*), dwa doniesienia konferencyjne *Ficker 2019* (eksploracja wpływu wieku na skuteczność leczenia) oraz *Chapman 2019* (ocena zależności pomiędzy wyjściową gęstością płuc a tempem rocznej utraty gęstości płuc).
  - *Dirksen 1999* (produkt Alfalastin),
  - *EXACTLE* (produkt Prolastin): publikacje *Dirksen 2009* oraz *Parr 2009* oraz publikację prezentującą łączną analizę badań *Dirksen 1999* oraz *EXACTLE (Stockley 2010)*;
- Badanie RCT porównujące produkt Respreeza z produktem Prolastin (ocena biorównoważności): *Stocks 2006*;
- 7 badań obserwacyjnych, pro- lub retrospektywnych, obejmujących co najmniej 25 pacjentów leczonych AAT w rzeczywistej praktyce klinicznej, w tym:
  - 5 badań obserwacyjnych oceniających praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie kohort pacjentów leczonych i nieleczonych: *Schouten 2021 (rejestr AIR)* i *Stockley 2007* (opis metodyki tego rejestru), *Rahaghi 2020* (rejestr NHLBI), *Tonelli 2009*, *Vreim 1998* (rejestr NHLBI) i *Seersholm 1997*; z uwagi na uwzględnienie 2 badań opartych na rejestrze NHLBI do analizy włączono dodatkowo 3 publikacje opisujące metodykę tego rejestru oraz wyjściową charakterystykę badanej kohorty (*Stoller 2003*, *McElvaney 1997*, *Schluchter 1994*);
  - 2 badania obserwacyjne oceniające praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie danych z dwóch okresów – przed i po rozpoczęciu leczenia AAT (badania typu pre/post): *Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001*.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Stosowany produkt: Respreeza</b>			
<b>RAPID</b> ( <i>Chapman 2015</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe (28),</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- randomizowane</li> <li>- kontrolowane placebo,</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niedobór alfa1-antytrypsyny (AATD) – stężenie AAT w surowicy &lt;11 µM lub &lt; 80 mg/dl (w tym nowo diagnozowani oraz chorzy</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczne zmniejszenie gęstości płuc oszacowane na podstawie zmiany wartości 15 percentyla</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p>- podwójne zaślepienia, - hipoteza: superiority, - okresu obserwacji: 24 mies.</p> <p><b>Interwencje</b> Grupa AAT: alfa1-antytrypsyna dożylnie 60 mg/kg mc. co tydzień, przez 24 miesiące; Grupa PLA: placebo dożylnie, dopasowane do AAT</p> <p><u>Leczenie dodatkowe (stosowane w obu grupach), m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ szczepienia przeciw grypie,</li> <li>▪ GKS,</li> <li>▪ selektywne leki β-adrenergiczne,</li> <li>▪ leki adrenergiczne i inne leki stosowane przy skurczu oskrzeli,</li> <li>▪ antybiotyki.</li> </ul>	<p>bez względu na wcześniejsze lub obecne leczenie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat (kobiety nie w ciąży i nie karmiące piersią, stosujące uznane metody antykoncepcji, po wykluczeniu ciąży w trakcie skryningu)</li> <li>▪ FEV1 35-70% wartości należnej</li> <li>▪ wtórna rozedma płuc wynikająca z AATD</li> <li>▪ brak objawów przewlekłego lub ostrego zapalenia wirusowego wątroby typu A, B lub C, zakażenia wirusem HIV; w przypadku dodatniego wyn. ku serologicznego wskazującego na możliwość zakażenia wirusem zapalenia wątroby, wymagano statusu zaszczepienia lub ujemnego wyniku badania IgM</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa AAT: 93 Grupa PLA: 87</p>	<p>gęstości płuc mierzonej TK wyjściowo oraz po 3, 12, 21 i 24 miesiącach leczenia; główna analiza oparta została na pomiarze TK zarówno przy całkowitej pojemności płuc (TLC), jak i przy czynnościowej pojemności zalegającej (FRC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pomiary gęstości płuc za pomocą TK osobno przy całkowitej pojemności płuc (TLC), oraz przy czynnościowej pojemności zalegającej (FRC)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba, czas trwania i nasilenie zaostrzeń choroby (zdef. wg kryteriów Anthonisena)</li> <li>• ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)</li> <li>• ocena zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco)</li> <li>• wyjściowe oraz uzyskane podczas badania stężenie AAT (ocena aktywności [functional] oraz ilościowa [antigenic])</li> <li>• wynik testu ISWT (z ang. <i>incremental shuttle walk test</i>) – ocena zmian wydolności fizycznej w czasie</li> <li>• stan zdrowia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGRQ (z ang. <i>the St George's Respiratory Questionnaire</i>); większy wynik oznacza większe upośledzenie</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
<p><b>RAPID-OLE</b> (Chapman 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> CSL Behring</p>	<p>- rozszerzona faza badania RAPID</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe (22),</li> <li>- jednoramienne,</li> <li>- otwarte,</li> <li>- hipoteza: superiority,</li> <li>- okres obserwacji: 24 mies.</li> </ul> <p><b>Interwencje</b> Grupa AAT: alfa1-antytrypsyna dożylnie 60 mg/kg mc. na tydzień, przez 2 lata, podawane bez zaślepienia; ostatnie podanie leku w fazie RCT było jednocześnie pierwszym podaniem w fazie OLE (brak okresu wymywania [washout period]).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analogiczne do kryteriów w fazie podstawowej badania</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa AAT: 76/64#</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• roczne zmniejszenie gęstości płuc oszacowane na podstawie zmiany wartości 15 percentyla gęstości płuc (PD15); główną analizę przeprowadzono z użyciem modeli mieszanych regresji (mixed-effects regression model)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena funkcjonowania płuc a pomocą spirometrii</li> <li>• ocena jakości życia w skali SGRQ</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Stosowany produkt: Prolastin lub Alfalastin</b>			
<p><b>Dirksen 1999</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The Danish State Serum Institute, Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, The National Danish Research Council for Public Health, The Danish Lung Foundation, and The Netherlands Asthma Foundation N.A.F. 93.21.</p>	<p>- wielośrodkowe (2), - dwuramiennie, - randomizowane, - podwójne zaślepienie, - hipoteza: superiority, - okres obserwacji: ≥ 3 lata (badanie zakończono po 5 latach)*</p> <p><u>Interwencje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa AAT: alfa1-antytrypsyna dożylnie 250 mg/kg mc. co 4 tyg. (Alfalastin) przez ≥ 3 lata</li> <li>• Grupa PLA: placebo dożylnie – ludzka albumina w roztworze izotonicznym w dawce 625 mg/kg mc. co 4 tyg. przez ≥ 3 lata</li> </ul> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedobór alfa1-antytrypsyny (AATD), fenotyp PI*ZZ (weryfikacja przez ogniskowanie izoelektryczne)</li> <li>• umiarkowana do ciężkiej rozedma płuc – FEV1 30-80% wartości należnej</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa AAT: 28 Grupa PLA: 28</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena FEV1 – pomiar 15 minut po podaniu leków rozszerzających oskrzela (terbutalina 5 mg) w pozycji siedzącej, z założonym klipsem na nos; wartość obliczana na podstawie pomiarów pojemności życiowej (VC, z ang. Vital Capacity) i natężonej pojemności życiowej (FVC, z ang. Forced Vital Capacity)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena FVC, VC – pomiar 15 minut po podaniu leków rozszerzających oskrzela (terbutalina 5 mg) w pozycji siedzącej, z założonym klipsem na nos</li> <li>• ocena zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco) – obliczana na podstawie stałej dyfuzji tlenu węgla (K<sub>CO</sub>) i objętości pęcherzykowej</li> <li>• roczne zmniejszenie gęstości płuc oszacowane na podstawie zmiany wartości 15 percentyla gęstości płuc mierzonej TK, jednostka g/l, pomiar wykonany dla całych płuc oraz dla pojedynczego skrawka znajdującego się 5 cm poniżej ostrogi tchawicy (ang. carina tracheae)</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
<p><b>EXACTLE</b> (Dirksen 2009, Parr 2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Talecris Biotherapeutics, Inc.</p>	<p>- wielośrodkowe (3), - dwuramiennie, - z fazą wydłużoną, - kontrolowane placebo - randomizowane, - podwójne zaślepienie, - hipoteza: superiority, - okresu obserwacji: 24 miesiące + faza wydłużona: 6 miesięcy (opcjonalnie)</p> <p><u>Interwencje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa AAT: alfa1-antytrypsyna, Prolastin; dożylnie 60 mg/kg mc. co tydzień, przez około 30 miesięcy</li> <li>• Grupa PLA: placebo (albumina 2%) dożylnie, dopasowane do AAT</li> </ul> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Zarówno pacjenci z grupy A1PI, jak i grupy PLA przyjmowali leki stosowane w terapii POChP, w tym: SABA, LABA, SAMA, LAMA, wziewne GKS, leki złożone z GKS i LABA oraz teofilinę.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężki (severe) wrodzony niedobór α1-antytrypsyny (stężenie AAT w surowicy ≤ 11 μM)</li> <li>• wiek ≥ 18 lat</li> <li>• co najmniej jeden epizod zaostrzenia objawów choroby w okresie 2 lat przed przystąpieniem do badania</li> <li>• objętość FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela 25% - 80% wartości należnej</li> <li>• stosunek FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela do pojemności życiowej płuc (VC) ≤ 0,70</li> <li>• pacjenci z wynikami spirometrii w granicach normy mogli zostać włączeni do badania, jeżeli KCO wynosił ≤ 80% wartości należnej</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa AAT: 38 Grupa PLA: 39</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana gęstości, oszacowana na podstawie zmiany wartości 15 percentyla gęstości płuc (PD15) mierzonej w TK wyjściowo oraz po 12 i 24 miesiącach leczenia (+ opcjonalnie po 3 i 30 miesiącach); główna analiza oparta została na pomiarze TK przy całkowitej pojemności płuc (TLC), wg wzoru: dopasowana LD = obserwowana LD × (obserwowana TLV/TLC wartości należnej)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynność płuc (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa [FEV1] zdolność dyfuzji gazów w płucach [DLco], współczynnik przenikania tlenu węgla [K<sub>CO</sub>] oceniana w badaniu spirometrycznym po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela</li> <li>• częstość występowania i nasilenie zaostrzeń choroby, oceniane przy użyciu dzienn ków pacjentów i</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			opisów przypadków; zaostrzenia zdefiniowane wg kryteriów Rodriguez-Roisin <ul style="list-style-type: none"> <li>stan zdrowia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGQR (ang. the St George's Respiratory Questionnaire); większy wynik oznacza większe upośledzenie</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
* włączenie: 26 chorych w latach 1991-1995 z rejestru The Danish Alpha1-Antitrypsin Deficiency Registry, i 32 chorych w latach 1993-1997 z podobnego rejestru Dutch Registry # w fazie RAPID-OLE wzięło udział 140 chorych uczestniczących w badaniu RAPID; wśród tych chorych wyróżniono pacjentów otrzymujących ATT już w fazie podstawowej badania (ESG, ang. early-start group, N=76) oraz chorych rozpoczynających leczenie AAT później, dopiero w fazie rozszerzonej (chorzy otrzymujący placebo w fazie podstawowej, DSG z ang. delayed-start group, N=64).			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 6, 7 i 8 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań RCT według skali Jadad i narzędzia RoB2 (Cochrane Risk of Bias 2). Szczegóły oceny zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 11. Wynik oceny jakości badań RCT według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<b>Produkt: Respreeza (alfa1-antytrypsyna)</b>					
<i>RAPID</i>	tak	w stosunku 1:1, przy użyciu komputerowego generatora liczb pseudolosowych (wielkość bloku: 4), stratyfikacja centralna, czynnik stratyfikacji: ośrodek	Podwójne (faza rozszerzona: brak zaślepienia)	PLA dożylnie, dopasowane do AAT	tak
<b>Produkt: Prolastin lub Alfalastin (alfa1-antytrypsyna)</b>					
<i>Dirksen 1999</i>	tak	metoda minimalizacji, czynniki stratyfikacji: wiek, wartość naleźnej FEV1, narodowość	podwójne	PLA dożylnie	tak
<i>EXACTLE</i>	tak	w stosunku 1:1, bloki permutacyjne (wielkość bloku: 4), za pomocą losowych kopert z kodem randomizacji, czynnik stratyfikacji: kraj	podwójne	PLA dożylnie, dopasowane do AAT	tak

Badania RAPID i EXACTLE uzyskały maksymalną możliwą 5-punktową ocenę w skali Jadad. Natomiast badanie Dirksen 1999 miało punktację obniżoną o 1 (uzyskało 4 punkty), ze względu na brak szczegółowego opisu zaślepienia.

Tabela 12. Wynik oceny ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w badaniach RCT według skali RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>Badanie RAPID</b>						
Gęstość tkanki płuc w TK	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaostrzenia POChP	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Parametry spirometryczne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Wydolność fizyczna w teście ISWT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Badanie EXACTLE</b>						
Gęstość tkanki płuc w TK	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaostrzenia POChP	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Parametry spirometryczne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Badanie Dirksen 1999</b>						
Gęstość tkanki płuc w TK	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Zaostrzenia POChP	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

Szczegóły oceny za pomocą narzędzia RoB2 zamieszczono w Załączniku 16.2 w AKL wnioskodawcy.

Podsumowując ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RAPID i EXACTLE oceniono na niskie, natomiast w badaniu Dirksen 1999 na średnie.

**Badania kohortowe** wnioskodawca ocenił za pomocą skali NOS (Newcastle-Ottawa Scale). Sumaryczna ocena wyniosła odpowiednio: dla badania Schouten 2021 – 9/9 punktów, dla badania Rahaghi 2020 (NHLBI) – 9/9 punktów, dla badania Vreim 1998 (NHLBI) – 9/9 punktów, dla badania Tonelli 2009 – 8/9 punktów oraz dla badania Seersholm 1997 – 6/9 punktów. Szczegółową ocenę zamieszczono w Załączniku 16.3 w AKL wnioskodawcy.

**Badania bez grupy kontrolnej** wnioskodawca ocenił za pomocą skali NICE. Obydwa badania (Barros-Tizón 2012 oraz Wencker 2001) uzyskały 6 punktów na 8. Szczegółową ocenę zamieszczono w Załączniku 16.4 w AKL wnioskodawcy.

Agencja zweryfikowała ocenę badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „badanie *RAPID*, jedyna odnaleziona próba z randomizacją oceniająca preparat Respreeza została zaprojektowana w celu oceny densytometrycznej zmian gęstości tkanki płucnej, i choć w badaniu przeprowadzono ocenę czynności płuc przy użyciu bardziej tradycyjnych metod jak pomiary spirometryczne, a także ocenę parametrów klinicznych takich jak liczba zaostrzeń choroby, to badanie nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej do wykazania istotnego efektu w zakresie tych dodatkowych punktów końcowych – ich ocenę, także w zakresie śmiertelności przeprowadzono w ramach badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- w badaniu *RAPID*, w grupie placebo obserwowano większy odsetek pacjentów, którzy kończyli badanie przedwcześnie, niż w grupie interwencji: 18/87 (20,7%) vs 9/93 (9,7%) – według autorów badania, różnice te mogły wpłynąć na interpretację wyników oraz ocenę takich parametrów jak spirometria lub częstość zaostrzeń (zakładając, że pacjenci z bardziej postępującą chorobą, czyli z gorszymi parametrami spirometrycznymi i większą liczbą zaostrzeń częściej opuszczali badanie), zmniejszając liczbę pacjentów z gorszymi wynikami dla tych punktów końcowych w grupie placebo; ogółem obserwowana różnica w odsetku chorych, którzy zakończyli badanie przedwcześnie była istotna statystycznie ( $p = 0,0456$ );

- w porównaniu do badania *RAPID*, w którym wzięło udział łącznie 180 chorych, pozostałe uwzględnione badania kliniczne z randomizacją obejmowały znacznie mniejsze populacje chorych – 77 w próbie *EXACTLE* oraz 56 w próbie *Dirksen 1999*, co mogło ograniczać wiarygodność wyników mniejszych badań; różnice mogły wpływać również na wyniki prowadzonych metaanaliz, w których większe badanie *RAPID* mogło mieć bardziej dokładne oszacowanie danego efektu, a więc otrzymywać większą wagę niż pozostałe badania;
- w badaniu *RAPID* analizując utratę gęstości tkanki płucnej wykazano, że leczenie uzupełniające pozwala wydłużyć o ponad 6 lat czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc (wymagającej przeszczepienia płuc lub prowadzącej do zgonu chorego), niemniej dotyczy to chorych z już rozwiniętą ciężką postacią POChP (FEV1 47%), przypuszczalnie wdrożenie leczenia przyczynowego na wcześniejszych etapach może przynieść nawet większe korzyści w opóźnianiu progresji rozedmy;
- w badaniu *Dirksen 1999* stosowano produkt *Alfalastin®* dożylnie w dawce 250 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie, co jest zbliżone do zalecanej dawki 60 mg/kg masy ciała co tydzień);
- w badaniach obserwacyjnych typu *pre/post Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001* analizowano kohorty chorych o umiarkowanych liczebnościach, odpowiednio 127 i 96 osób. Należy jednak mieć na uwadze, że zastosowany schemat badawczy, tj. intraindywidualne porównanie pomiarów powtórzonych w dwóch okresach czasowych, pozwala na uzyskanie wyższej mocy statystycznej w stosunku do porównań dwóch odrębnych grup pacjentów, w próbie o tej samej liczebności. Przyjęty schemat badawczy (tj. porównanie typu *pre/post*) w pewnym stopniu niweluje potrzebę kontroli różnic pomiędzy pacjentami, konieczną w innego typu badaniach bez randomizacji, pod względem takich czynników jak płeć, wiek, status palenia tytoniu lub współchorobowość, a także wyjściowe upośledzenie czynności płuc, czy też indywidualna podatność na częste występowanie zaostrzeń; większość z tych czynników może wprawdzie podlegać zmianom w czasie lecz są to zmiany działające w kierunku konserwatywnym (tj. wiek i postęp choroby będą bardziej zaawansowane w okresie ocenianego leczenia niż przed jego rozpoczęciem). Pojawia się natomiast ryzyko niedoszacowania wpływu terapii na badane parametry, jeżeli zakłócający wpływ zmian opisanych charakterystyk demograficznych i klinicznych w czasie byłby silny (czego można się spodziewać, jeżeli porównywane okresy leczenia i nieleczenia są długotrwałe);
- Badania *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* przeprowadzono biorąc pod uwagę wyjściowo tę samą kohortę pacjentów, uwzględnionych w rejestrze NHLBI, jednak przy odmiennych założeniach metodologicznych, wobec czego w analizie własnej opisywane są jako 2 odrębne badania; wyniki tych badań uzyskano jednak w większości u tych samych chorych;
- W badaniu *Wencker 2001* uwzględniona baza danych prospektywnie prowadzona w ramach badania IV fazy (postmarketingowego; *Wencker 1998*) obejmowała to samo źródło, z którego wyselekcjonowano pacjentów do kohorty leczzonej, uwzględnionej w obserwacyjnym badaniu z grupą referencyjną *Seersholm 1997*, wyniki w badaniach *Wencker 2001* i *Seersholm 1997* pochodzą zatem częściowo od tych samych chorych;
- Badanie *Tonelli 2009* według autorów badania była zbyt mała (N=124 vs 40, łączna liczba zdarzeń 9), a okres obserwacji zbyt krótki, by zapewnić moc statystyczną wystarczającą do wykrycia różnic w śmiertelności pomiędzy grupami.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- w badaniach *RAPID* i *RAPID-OLE* ocenę korelacji gęstości płuc z czynnością płuc i parametrami klinicznymi przeprowadzono w ramach analizy *post-hoc*, stąd jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją porównujące preparat *Respreeza/Zemaira* z placebo/naturalnym przebiegiem choroby, było to jednak poprawnie zaprojektowane, podwójnie zaślepione i największe dotychczas opublikowane badanie dotyczące zastosowania ludzkiej osoczopochodnej alfa1-antytrypsyny w leczeniu ciężkiego niedoboru tej serpiny. Opisywana choroba należy do rzadkich schorzeń, co utrudnia rekrutację odpowiednich pacjentów w wystarczającej liczbie do badań klinicznych, co może być czynnikiem wpływającym na liczbę dostępnych badań. Dodatkowo,

ponieważ ocenianą interwencję stanowi leczenie warunkowanego genetycznie niedoboru głównego w organizmie inhibitora proteinaz serynowych polegające na uzupełnianiu go za pomocą dożylnych wlewów pozyskiwanej z ludzkiego osocza alfa1-antytrypsyny oraz biorąc pod uwagę, że jednostka chorobowa należy do grona rzadkich, a przyspieszona progresja utraty tkanki płucnej jest dyskretna i obejmuje okres całego życia, ocenę efektywności klinicznej nie ograniczono jedynie do konkretnego produktu osoczopochodnego, ale rozszerzono na wszystkie dostępne preparaty ludzkiej alfa1-antytrypsyny, by maksymalnie wykorzystać wszystkie dostępne dowody kliniczne. Następnie z tego powodu wykonano także porównawczą ocenę produktu Respreeza z innymi preparatami ludzkiej AAT i odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i aktywną kontrolą, porównujące produkty Respreeza i Prolastin: *Stocks 2006*. Należy przy tym zaznaczyć, że poddany ocenie porównawczej preparat Prolastin jest dostępny w Polsce, był już oceniany w tym wskazaniu przez AOTMiT (*AWA Prolastin 2017*) oraz był stosowany w drugim pod względem liczebności badaniu RCT (po próbie *RAPID*) – *EXACTLE*. Dodatkowo ocenę skuteczności klinicznej rozszerzono o ocenę badań obserwacyjnych, w tym rejestrowych;

- w głównym badaniu RCT dotyczącym oceny skuteczności klinicznej produktu Respreeza (podobnie jak w przypadku innych zarejestrowanych preparatów ludzkiej alfa1-antytrypsyny) pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena progresji rozedmy w badaniu gęstości płuc w tomografii komputerowej. Mając na względzie rzadkość występowania schorzenia i trudności organizacyjne związane z rekrutacją chorych do badania klinicznego z randomizacją, przy wysokiej liczbie pacjentów wymaganej do statystycznej oceny wpływu terapii na śmiertelność/przeżywalność oraz istnienie dowodów naukowych potwierdzających silny i niezależny od pozostałych charakterystyk demograficznych i klinicznych, istotny statystycznie związek zmian gęstości tkanki płucnej w badaniu densytometrycznym ze śmiertelnością wśród chorych z wrodzonym niedoborem  $\alpha_1$ -antytrypsyny, a także poddaną walidacji i potwierdzoną badaniami czułość pomiarów densytometrycznych, pozwalających ocenić zmiany patofizjologiczne zachodzące u chorych, jak również akceptację urzędów rejestracji leków (EMA i FDA), należy uznać ocenę progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK za punkt końcowy pozwalający pośrednio wnioskować o wpływie terapii preparatami A1AT na śmiertelność chorych z ciężkim niedoborem A1AT w ramach analizy klinicznej (szczegółowo to zagadnienie omówiono w APD). Ocena innych istotnych klinicznie punktów końcowych, jak śmiertelność, zaostrzenia POChP lub zmiany parametrów spirometrycznych była możliwa na podstawie badań obserwacyjnych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- We włączonych badaniach RCT stosowano różne produkty lecznicze zawierające alfa-1 antytrypsynę, tj. obok wnioskowanej Respreezy (jako Zemaira na rynku amerykańskim; badanie *RAPID*), Alfastin (badanie Dirksen 1999) i Prolastin (badanie *EXACTLE*). Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku badań obserwacyjnych (np. produkt Trypsone w badaniu Barros-Tizón 2012);
- Badanie *EXACTLE* było badaniem eksploracyjnym (exploratory study) i nie wykonano w nim oceny mocy badania;
- Dla większości ocenianych punktów końcowych nie określono minimalnej klinicznie istotnej różnicy (ang. minimal clinically important difference – MCID) odnoszącej się do stosowania terapii w przebiegu AATD; dotyczy to m.in. parametru FEV1 czy gęstości płuc, na co zwrócił również uwagę ERG w raporcie dla NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10017/documents/committee-papers>). Brak określonego MCID utrudnia ocenę istotności klinicznej otrzymanych wyników. Co prawda w literaturze istnieją określone wartości dla MCID dla niektórych z analizowanych punktów końcowych, ale odnoszą się one do innej jednostki chorobowej niż AATD, tj. POChP;
- Wykorzystanie w badaniach surogatów, co wiąże się z ograniczoną oceną odległego wpływu na istotne klinicznie punkty końcowe;
- Brak informacji na temat czasu trwania efektu ochronnego w przypadku leczenia kontynuowanego przez okres dłuższy niż 5 lat (czas trwania badania Dirksen 1999).

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

#### **Progresja rozedmy płuc w pomiarze gęstości tkanki płucnej w TK**

W przypadku niżej wymienionych punktów końcowych nie określono wartości MCID (minimal clinically important difference) w populacji AATD, tj. minimalnej klinicznie istotnej różnicy, co utrudnia interpretację i ocenę istotności wyników.

- Średnioroczna utrata gęstości tkanki płucnej

W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące średniej rocznej zmiany gęstości płuc w poszczególnych badaniach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubieniem.

Tabela 13. Średnia zmiana gęstości płuc [g/l]; AAT vs PLA; badania RAPID, Dirksen 1999, EXACTLE.

Badanie	AAT			PLA			MD (95% CI), p
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
<b>Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC/FRC</b>							
<i>RAPID</i>	92	46,6 (15,6)	-1,50 (2,11*)	85	49,8 (15,1)	-2,12 (2,21*)	0,62 (-0,02; 1,26), p = 0,06
<i>Dirksen 1999<sup>^</sup></i>	28	67,7 (22,07*)	-1,50 (2,17*)	28	73,0 (25,29*)	-2,57 (2,17*)	1,07 (-0,07; 2,21)**; p = 0,07
<b>Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC</b>							
<i>RAPID</i>	92	45,5 (15,8)	-1,45 (2,21*)	85	48,9 (15,5)	-2,19 (2,30*)	<b>0,74 (0,06; 1,42), p = 0,03</b>
<i>EXACTLE</i> (metoda 1 <sup>#</sup> )	36	bd.	-1,384 (1,96*) <sup>^^</sup>	35	bd.	-2,241 (2,0*) <sup>^^</sup>	0,857 (-0,065; 1,778), p = 0,068
<i>EXACTLE</i> (metoda 2 <sup>#</sup> )	36	bd.	-1,114 (1,54*) <sup>^^</sup>	35	bd.	-1,814 (1,58*) <sup>^^</sup>	0,700 (-0,028; 1,427), p = 0,059
<b>Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar FRC</b>							
<i>RAPID</i>	92	47,6 (15,7)	-1,54 (2,30*)	85	50,7 (15,0)	-2,02 (2,40*)	0,48 (-0,22; 1,18), p = 0,18
<b>Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC/FRC warstwa 5 cm poniżej ostrogi płuc</b>							
<i>Dirksen 1999<sup>^</sup></i>	28	66,7 (22,81*)	-1,90 (2,49*)	28	72,8 (24,13*)	-2,74 (2,43*)	0,83 (-0,45; 2,13)**; p = 0,21

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
 \*\* przedział ufności obliczony przez wnioskodawcę na podstawie wartości SE, która wynosiła 0,58 w przypadku oceny całych płuc, oraz 0,66 w przypadku oceny warstwy 5 cm poniżej ostrogi płuc  
 ^ w przypadku chorych z rejestru duńskiego podano, że pomiar przeprowadzono przy objętości zbliżonej do FRC, natomiast chorzy z rejestru holenderskiego mieli pomiar wykonywany przy 75% TLC;  
 ^^ SD obliczony przez wnioskodawcę na podstawie podanych 95% przedziałów ufności dla średniej zmiany: w metodzie nr 1 wyniosły one -2,023; -0,745 w grupie AAT oraz -2,905; -1,577 w grupie PLA, w metodzie nr 2 -1,618; -0,611 w grupie AAT oraz -2,339; -1,289 w grupie PLA.  
 # W metodzie 1 i 2 do oceny różnic pomiędzy analizowanymi grupami wykorzystano model regresji dla efektów losowych (random coefficient regression model): Metoda 1: PD15 z dopasowaniem na TLC na podstawie skanów TK jako zmiennej zależnej (dependent variable), czynniki stałe (fixed effects): leczenie, ośrodek i zależność wyniku danego leczenia od czasu, czynniki losowe (random effects): odległość między pęcherzykami (intercept) oraz czas; Metoda 2: zmienna zależna: PD15 w skanach TK, czynniki stałe: leczenie, ośrodek i zależność wyniku danego leczenia od czasu, zmienna zależna od czasu (time-dependent covariate): logarytm TVL, czynniki losowe: odległość między pęcherzykami (intercept) oraz czas. Oszacowany średni spadek w grupach reprezentuje zmianę gęstości płuc w czasie. Różnica pomiędzy grupami oznacza różnicę w spadku gęstości płuc pomiędzy dwoma grupami i jest uważana za ekwiwalent różnicy w częstości progresji rozedmy płuc.

W żadnym z ocenianych badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w wielkości zmian gęstości płuc ogółem. Roczne tempo utraty gęstości płuc było podobne między analizowanymi grupami i wyniosło odpowiednio dla leku Respreeza: -1,50 g/l vs -2,12 g/l, MD=0,62 g/l (95%CI: -0,02; 1,26), p 0,06 oraz

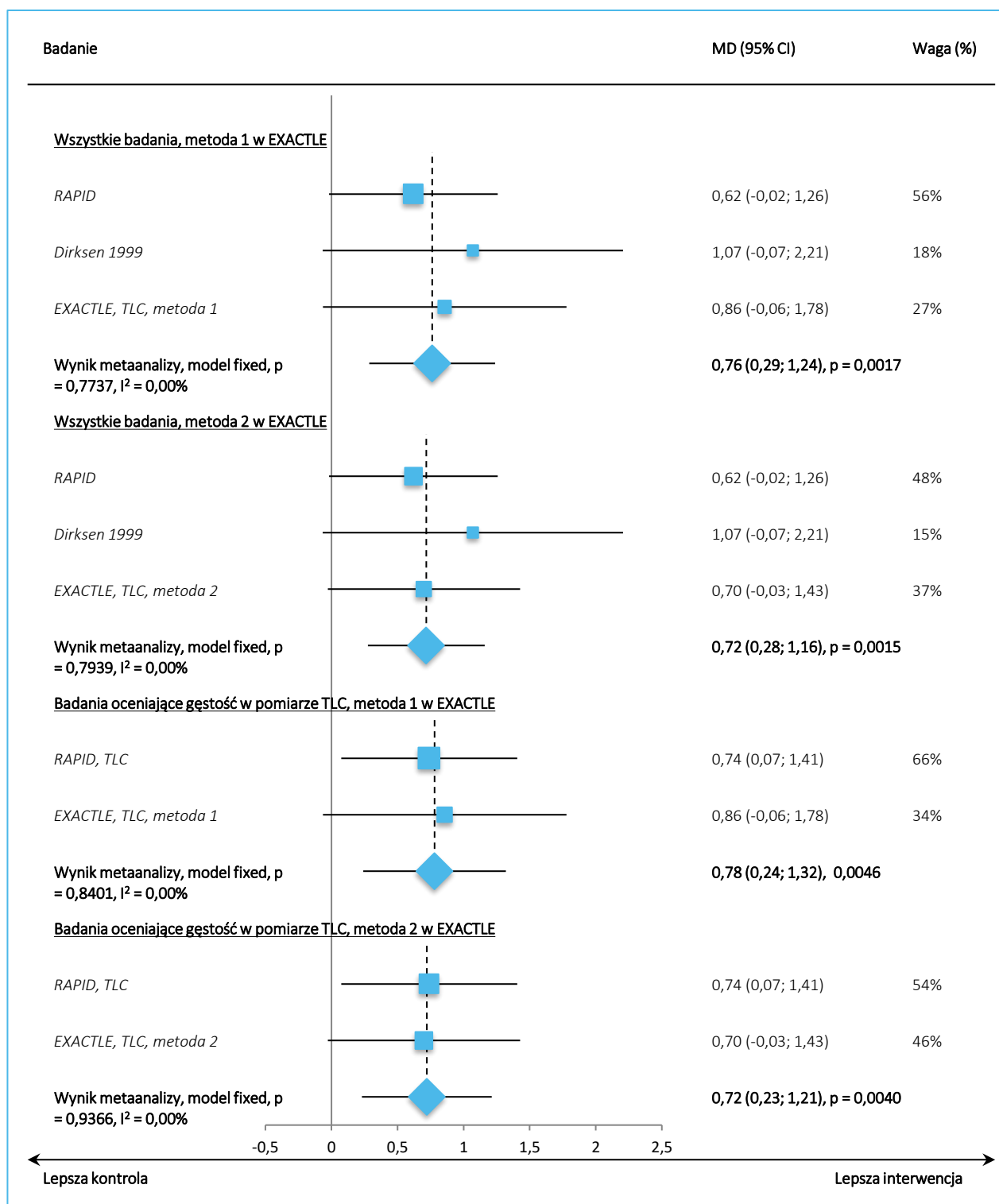
dla produktów Prolastin lub Alfalastin, w badaniu Dirksen 1999: -1,50 g/l vs -2,57 g/l, MD=1,07 g/l (95%CI: SE; 0,58), p=0,07 oraz w badaniu EXACTLE: -1,384 g/l vs -2,241 g/l, MD=0,857 g/l (95%CI: -0,065; 1,778), p=0,068. W badaniu RAPID nie odnotowano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w rocznym tempie utraty gęstości płuc w pomiarze FRC: -1,54 g/l vs -2,02 g/l, MD=0,48 g/l (95%CI: -0,22; 1,18), p=0,18, odpowiednio dla AAT i PLA.

Natomiast pomiar gęstości wykonany w pomiarze TLC wskazywał na istotnie statystycznie mniejszą roczną utratę gęstości tkanki płuc w grupie AAT w porównaniu do PLA, odpowiednio -1,45 g/l vs -2,19 g/l, MD=0,74 g/l (95%CI: 0,06; 1,42), p=0,03. Względne zmniejszenie tempa utraty gęstości płuc w ciągu roku w grupie AAT wobec PLA wyniosło więc 29% (95%CI: 0,93; 76,4) w przypadku ogólnego pomiaru, oraz 34% (95%CI: 2,2; 84,5) w przypadku pomiaru przy TLC.

W próbie Dirksen 1999 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w rocznej utracie gęstości płuc dla pomiaru warstwy 5 cm poniżej ostrogi płuc, MD=0,83 g/l (SE: 0,66), p=0,21.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki przeprowadzonych metaanaliz dla oceny średniej rocznej utraty gęstości tkanki płuc, wyrażonej przez zmianę 15 percentyla (PD15; im mniejszy spadek wartości liczbowej PD15, tym wyższa skuteczność leczenia) w wynikach obrazowania z użyciem tomografii komputerowej (TK), na podstawie danych z badań RAPID, Dirksen 1999 i EXACTLE. Wykonano łącznie 4 metaanalizy, wykorzystując wyniki z badania EXACTLE obliczane metodą 1 i 2 (opis metod w tabeli powyżej).

W każdej z przeprowadzonych metaanaliz odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść AAT. Każda z metaanaliz wykonana została modelem efektów stałych, ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych. Średnia roczna utrata gęstości płuc była istotnie statystycznie mniejsza u chorych otrzymujących AAT w porównaniu do stosowania PLA; dla głównej analizy MD=0,76 (95%CI: 0,29; 1,24), p=0,0017. W pozostałych analizach uzyskano zbliżone wyniki.



Rysunek 1. Średnia roczna utrata gęstości tkanki płuc – metaanaliza danych z badań RAPID, Dirksen 1999, EXACTLE. (źródło: wykres 4. w AK wnioskodawcy)

• Średnioroczna utrata gęstości tkanki płucnej w dłuższym okresie leczenia – badanie RAPID-OLE

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące średniej rocznej zmiany gęstości płuc w fazie rozszerzonej padania RAPID (RAPID-OLE).

Tabela 14. Średnia roczna zmiana gęstości płuc [g/l]; grupa ESG vs DSG późniejsza (opis grup na dole tabeli); badanie RAPID-OLE. ^

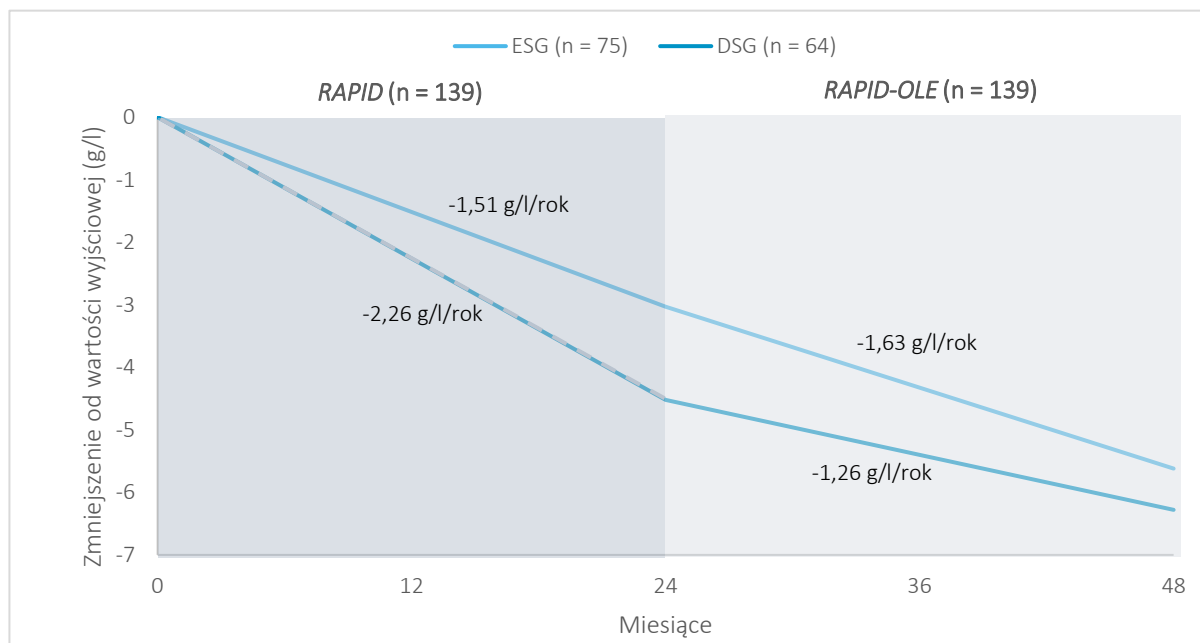
Oceniany parametr		Średnia zmiana (SE) [g/l]				MD (95% CI), p jednostronne
		n/N	ESG	n/N	DSG	
<b>Populacja ITT</b>						
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC	faza RCT (od 1 dnia do 24 mies.)	73/76	-1,51 (0,25)	62/62	-2,26 (0,27)	<b>0,75 (0,03; 1,47), p = 0,0210</b>
	faza rozszerzona (od 24 mies. do 48 mies.)	73/76	-1,63 (0,27)	62/62	-1,26 (0,29)	-0,37 (-1,16; 0,42), p = 0,8233
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC/FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 mies.)	73/76	-1,55 (0,24)	62/62	-2,16 (0,26)	0,60 (-0,09; 1,30), p = 0,0447
	faza rozszerzona (od 24 mies. do 48 mies.)	73/76	-1,63 (0,28)	62/62	-1,35 (0,30)	-0,28 (-1,09; 0,53), p = 0,7519
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 mies.)	73/76	-1,60 (0,26)	62/62	-2,05 (0,28)	0,45 (-0,31; 1,21), p = 0,1235
	faza rozszerzona (od 24 mies. do 48 mies.)	73/76	-1,66 (0,32)	62/62	-1,48 (0,33)	-0,18 (-1,09; 0,74), p = 0,6482
<b>Pacjenci z kompletem wyników (completer population)</b>						
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC	faza RCT (od 1 dnia do 24 mies.)	63/63	bd.	58/58	bd.	0,75 (-0,03; 1,53), p = 0,0291
	faza rozszerzona (od 24 mies. do 48 mies.)	63/63	bd.	58/58	bd.	-0,17 (-0,93; 0,59), p = 0,6715
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC/FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 mies.)	63/63	bd.	58/58	bd.	0,52 (-0,23; 1,28), p = 0,0870
	faza rozszerzona (od 24 mies. do 48 mies.)	63/63	bd.	58/58	bd.	-0,11 (-0,88; 0,66), p = 0,6094
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 mies.)	63/63	bd.	58/58	bd.	0,29 (-0,53; 1,12), p = 0,2412
	faza rozszerzona (od 24 mies. do 48 mies.)	63/63	bd.	58/58	bd.	-0,01 (-0,87; 0,85), p = 0,5114

^ wyn ki analizy modelu mieszanego regresji, zastosowanych dla każdej z faz badania.

ESG (ang. early-start group, N=76) – pacjenci otrzymujący ATT już w fazie podstawowej badania

DSG (ang. delayed-start group, N=64) – pacjenci rozpoczynający leczenie AAT później, dopiero w fazie rozszerzonej, a otrzymujący placebo w fazie podstawowej

Średnia roczna utrata gęstości płuc była istotnie statystycznie niższa w trakcie trwania fazy RCT w grupie ESG, w porównaniu do grupy DSG: -1,51 (SE: 0,25) vs -2,26 (SE: 0,27); MD=0,75 (95%CI: 0,03; 1,47), p=0,0210. W przypadku pozostałych pomiarów nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Utratę gęstości tkanki płucnej w fazie podstawowej badania RAPID oraz w fazie wydłużonej tego badania przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.



Rysunek 2. Średnia roczna utrata gęstości tkanki płuc w fazie podstawowej i w fazie wydłużonej (OLE) badania RAPID (źródło: wykres 5. w AK wnioskodawcy)



W publikacji McElvaney 2017 przedstawiono także porównanie średnich rocznych zmian w gęstości płuc pomiędzy grupami: AAT i PLA (faza RCT) oraz ESG i DSG (faza OLE), a także u pacjentów przyjmujących interwencje w trakcie całego badania (AAT fazy RCT i ESG fazy OLE) oraz u chorych randomizowanych do grupy placebo, otrzymujących leczenie tylko w rozszerzonej fazie badania (PLA fazy RCT i DSG fazy OLE). Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Ocena różnic średnich rocznych zmian w gęstości płuc w zestawieniu poszczególnych grup[g/l]; badanie RAPID-OLE.**

Parametr	Porównanie	MD (SE, 95% CI), p dwustronne
Różnica średnich zmian w gęstości płuc; pomiar TLC	faza RCT (od 1 dnia do 24 mies.), AAT vs PLA	<b>0,73 (SE: 0,32, 95% CI: 0,11; 1,35), p = 0,0213</b>
	faza OLE (od 24 mies. do 48 mies.), ESG vs DSG	0,17 (SE: 0,23, 95% CI: -0,28; 0,62), p = 0,4581
	grupa AAT fazy RCT vs grupa ESG fazy OLE	-0,04 (SE: 0,15, 95% CI: -0,32; 0,25), p = 0,803
	grupa PLA fazy RCT vs grupa DSG fazy OLE	<b>0,52 (SE: 0,16, 95% CI: 0,22; 0,83), p = 0,0008</b>
Różnica średnich zmian w gęstości płuc; pomiar TLC/FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 mies.), AAT vs PLA	<b>0,59 (SE: 0,29, 95% CI: 0,02; 1,15), p = 0,042</b>
	faza OLE (od 24 mies. do 48 mies.), ESG vs DSG	0,14 (SE: 0,23, 95% CI: -0,31; 0,59), p = 0,541
	grupa AAT fazy RCT vs grupa ESG fazy OLE	-0,05 (SE: 0,12, 95% CI: -0,29; 0,19), p = 0,687
	grupa PLA fazy RCT vs grupa DSG fazy OLE	<b>0,40 (SE: 0,13, 95% CI: 0,14; 0,66), p = 0,003</b>
Różnica średnich zmian w gęstości płuc; pomiar FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 mies.), AAT vs PLA	0,46 (SE: 0,34, 95% CI: -0,20; 1,12), p = 0,170
	faza OLE (od 24 mies. do 48 mies.), ESG vs DSG	0,12 (SE: 0,26, 95% CI: -0,40; 0,63), p = 0,663
	grupa AAT fazy RCT vs grupa ESG fazy OLE	-0,06 (SE: 0,15, 95% CI: -0,35; 0,24), p = 0,708
	grupa PLA fazy RCT vs grupa DSG fazy OLE	0,29 (SE: 0,16, 95% CI: -0,03; 0,61), p = 0,071

Roczne tempo utraty gęstości płuc w ocenie pomiarów przy TLC było istotnie statystycznie mniejsze wśród pacjentów otrzymujących terapię AAT w ocenie pomiędzy grupami AAT vs PLA, MD=0,73 (95%CI: 0,11; 1,35), p=0,0213 w fazie RCT oraz porównując wyniki pacjentów z grupy PLA fazy podstawowej, z wynikami osób, którzy rozpoczęli leczenie w fazie rozszerzonej (DSG), MD=0,52 (95%CI: 0,22; 0,83), p=0,0008. Istotny statystycznie wpływ na zmniejszenie utraty gęstości płuc odnotowano analizując łącznie wyniki pomiarów TLC i FRC u pacjentów, którzy otrzymywali placebo w fazie RCT badania i leczenie w fazie rozszerzonej, MD=0,40 (95%CI: 0,14; 0,66), p=0,003.

Dodatkowo w badaniu RAPID-OLE przedstawiono analizę całkowitej oraz procentowej zmiany rocznej utraty gęstości płuc w pomiarach TLC, FRC oraz łącznej analizy TLC i FRC. W żadnym z analizowanych pomiarów nie odnotowano wyników istotnych statystycznie (szczegóły w tabeli 21 w AK wnioskodawcy).

- Utrata gęstości tkanki płucnej w poszczególnych punktach czasowych**

W badaniu EXACTLE przedstawiono średni spadek gęstości płuc mierzony za pomocą PD15 (przy TLC) w poszczególnych punktach czasowych. Wynik obliczany był 4 różnymi metodami (opis na dole poniższej tabeli). Uzyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Średnia zmiana gęstości płuc [g/l] według zastosowanych metod oceny (opis na dole tabeli); AAT vs PLA; badanie EXACTLE.**

Pomiar	AAT			PLA			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
<b>Metoda 1 (fizjologiczna)</b>							
w 12 mies.†	34	bd.	-1,765 (3,986)	33	bd.	-2,217 (3,703)	0,45 (-1,39; 2,29)* p = 0,6305*
w 24 mies.†	35	bd.	-2,827 (5,009)	32	bd.	-4,209 (3,447)	1,38 (-0,66; 3,43)* p = 0,1852*

Pomiar	AAT			PLA			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
w 30 mies.†	18	bd.	-3,252 (4,498)	16	bd.	-4,707 (4,512)	1,46 (-1,58; 4,49)* p = 0,3473*
<b>Metoda 2 (statystyczna)</b>							
w 12 mies.†	34	bd.	-0,742 (5,298)	33	bd.	-1,026 (5,536)	0,28 (-2,31; 2,88)* p = 0,8302*
w 24 mies.†	35	bd.	-2,386 (5,253)	32	bd.	-3,810 (4,062)	1,42 (-0,81; 3,66)* p = 0,2124*
w 30 mies.†	18	bd.	-2,408 (4,296)	16	bd.	-3,462 (4,691)	1,05 (-1,98; 4,09)* p = 0,4963*
<b>Metoda 3 (fizjologiczna)</b>							
do ostatniego skanu†	36	bd.	-3,387 (4,621) -3,202 <sup>^</sup> (SE: 0,657)	35	bd.	-4,822 (3,813) -4,798 <sup>^</sup> (SE: 0,671)	1,596 (-0,220; 3,412), p = 0,084
<b>Metoda 4 (statystyczna)</b>							
do ostatniego skanu†	36	bd.	-2,895 (4,739) -2,645 <sup>^</sup> (SE: 0,526)	35	bd.	-4,124 (4,147) -4,117 <sup>^</sup> (SE: 0,539)	<b>1,472</b> <b>(0,009; 2,935),</b> <b>p = 0,049</b>

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
† średnia zmiana w określonym punkcie czasowym w stosunku do średniej wartości początkowej;  
<sup>^</sup> zmiana wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;  
NS nieistotne statystycznie.  
W metodzie 1 i 2 do oceny różnic pomiędzy analizowanymi grupami wykorzystano model regresji dla efektów losowych (random coefficient regression model): Metoda 1: PD15 z dopasowaniem na TLC na podstawie skanów TK jako zmiennej zależnej (dependent variable), czynniki stałe (fixed effects): leczenie, ośrodek i zależność wyniku danego leczenia od czasu, czynniki losowe (random effects): odległość między pęcherzykami (intercept) oraz czas; Metoda 2: zmienna zależna: PD15 w skanach TK, czynniki stałe: leczenie, ośrodek i zależność wyniku danego leczenia od czasu, zmienna zależna od czasu (time-dependent covariate): logarytm TVL, czynniki losowe: odległość między pęcherzykami (intercept) oraz czas. Oszacowany średni spadek w grupach reprezentuje zmianę gęstości płuc w czasie. Różnica pomiędzy grupami oznacza różnicę w spadku gęstości płuc pomiędzy dwoma grupami i jest uważana za ekwiwalent różnicy w częstotliwości progresji rozedmy płuc.  
W metodach 3 i 4 wykorzystuje się tylko początkowy i ostatni dostępny skan TK (główny efekt w modelu ANCOVA), z uwzględnieniem dopasowania fizjologicznego (metoda 3) lub z uwzględnieniem logarytmu TVL jako kowariaty w modelu (metoda 4). Metoda 3: zmienna zależna: zmiana od wartości początkowej do ostatniego skanu TK wartości PD15 z dopasowaniem pod względem TLC, czynniki stałe: leczenie i ośrodek, kowariata: wartość wyjściowa ocenianego parametru; Metoda 4: zmienna zależna: zmiana od wartości początkowej do ostatniego skanu TK wartości PD15, czynniki stałe: leczenie i ośrodek, kowariaty: zmiana logarytmu TLV mierzonego w TK i wartości wyjściowe ocenianych parametrów.  
Ocena gęstości płuc za pomocą metody 1 stanowiła główny punkt końcowy, ocena metodami 2, 3 i 4 stanowiła dodatkowe punkty końcowe związane z pomiarami TK. Pozostałe punkty końcowe analizowano modelem regresji dla efektów losowych (random coefficient model) lub testem Cochran-Mantel-Haenszela.

W badaniu EXACTLE pomiary densytometryczne TK wykazały spadek gęstości tkanki płuc zarówno w grupie AAT jak i PLA (p=0,001 dla obu grup), wskazujące na postępującą rozedmę płuc. Różnica w wielkości zmian pomiędzy grupą AAT i PLA, sugerująca trend na korzyść AAT, obserwowana była we wszystkich czterech metodach (wartość p od 0,049 do 0,084), jednak w ocenie wykonanej metodą 1, 2 i 3 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Jedynie obliczenia metodą 4 wykazały istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na mniejsze tempo spadku gęstości płuc w grupie AAT wobec placebo, MD=1,472 g/l (95%CI: 0,009; 2,935), p=0,049. Autorzy badania zaobserwowali ponadto, że różnica zmian pomiędzy grupami zwiększała się w czasie, co wskazuje na mniejsze tempo spadku gęstości płuc w grupie AAT niż w placebo.

- **Utrata objętości płuc w obrazie TK**

Ocenę zmian objętości płuc (ocenianej w obrazie TK) przedstawili autorzy badania EXACTLE. W badaniu podano zmiany (od wartości wyjściowej) objętości płuc w poszczególnych punktach czasowych (w 12., 24. i 30. mies. obserwacji) oraz średnią roczną utratę objętości płuc. Dane dotyczące tego punktu końcowego zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 17. Średnia roczna utrata objętości płuc [l]; AAT vs PLA; badanie EXACTLE.

Ocena	AAT			PLA			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD) [l]	Średnia zmiana (SD) [l]	N	Średnia wartość początkowa (SD) [l]	Średnia zmiana (SD) [l]	
w 12. mies.	34	7,46 (1,60), dla N = 38	-0,029 (0,390)	33	7,27 (1,78), dla N = 39	-0,104 (0,414)	0,08 (-0,12; 0,27)* p = 0,4456*

Ocena	AAT			PLA			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD) [l]	Średnia zmiana (SD) [l]	N	Średnia wartość początkowa (SD) [l]	Średnia zmiana (SD) [l]	
w 24. mies.	35		-0,011 (0,376)	32		0,041 (0,277)	-0,05 (-0,21; 0,11)* p = 0,5169*
w 30. mies.	18		-0,005 (0,356)	16		-0,045 (0,284)	0,04 (-0,18; 0,26)* p = 0,7159*
średnia roczna utrata objętości płuc	36		0,002 (0,156 <sup>^</sup> )	35		0,004 (0,160 <sup>^^</sup> )	-0,002 (-0,075; 0,071), p = 0,959

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
<sup>^</sup> obliczenia wnioskodawcy na podstawie 95% przedziału ufności: -0,049; 0,053;  
<sup>^^</sup> obliczenia wnioskodawcy na podstawie 95% przedziału ufności: -0,049; 0,057;

Średnia objętość płuc w trakcie badania EXACTLE pozostawała niemal bez zmian w całym okresie obserwacji. Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian między grupą AAT a PLA w rocznym tempie utraty objętości płuc, MD=-0,002 (95%CI: -0,075; 0,071), p=0,959.

### • Utrata masy płuc w obrazie TK

W badaniu EXACTLE przedstawiono informacje o zmianach masy płuc, wyznaczonej w obrazie TK. Podano wyniki zmian (od wartości wyjściowej) w poszczególnych punktach czasowych (w 12., 24. i 30. mies. obserwacji) oraz średnią roczną utratę masy płuc. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Średnia roczna utrata masy płuc [g]; AAT vs PLA; badanie EXACTLE.

Ocena	AAT			PLA			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD) [g]	Średnia zmiana (SD) [g]	N	Średnia wartość początkowa (SD) [g]	Średnia zmiana (SD) [g]	
w 12. mies.	34		-6,028 (31,283)	33		-17,963 (31,853)	11,94 (-3,19; 27,06) p = 0,1219
w 24. mies.	35	956,40 (140,64), dla N = 38	-8,631 (44,524)	32	946,09 (224,12), dla N = 39	-18,426 (27,636)	9,80 (-7,79; 27,38) p = 0,2750
w 30. mies.	18		-13,210 (45,342)	16		-14,644 (32,441)	1,43 (-24,86; 27,73) p = 0,9149
średnia roczna utrata masy płuc	36		-4,901 (16,209 <sup>^</sup> )	35		-9,770 (16,615 <sup>^^</sup> )	4,869 (-2,768; 12,507) p = 0,207

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
<sup>^</sup> obliczenia wnioskodawcy na podstawie 95% przedziału ufności: -10,196; 0,394;  
<sup>^^</sup> obliczenia wnioskodawcy na podstawie 95% przedziału ufności: -15,275; -4,266.

Wraz z wydłużaniem terapii obserwowano postępującą utratę masy płuc. Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian między grupami w jej wielkości. Również oszacowana średnia roczna utrata masy płuc nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupą AAT a PLA, MD=4,869 g (95%CI: -2,768; 12,507), p=0,207.

### • Dodatkowa ocena densytometryczna – badanie EXACTLE

Autorzy badania EXACTLE w publikacji Parr 2009 zaprezentowali wyniki dodatkowej analizy densytometrycznej. Oprócz oszacowania zmian gęstości płuc na podstawie najczęściej wykorzystywanej zmiany wartości 15. percentyla (PD15) rozkładu wartości poszczególnych wokseli<sup>3</sup>, przedstawiono również oszacowanie gęstości płuc na podstawie innych parametrów histogramu wartości wokseli: zmian średniej gęstości płuc (MLD, z ang. *mean lung density*) [w g/l], zmian odsetka wokseli o wartości mniejszej niż -910 HU (VI-910) oraz zmian odsetka wokseli o wartości mniejszej niż -950 HU (VI-950).

Progresję rozedmy oceniano dla całych płuc oraz dla obszaru wierzchołkowego (*apical*), środkowego (*middle*) i podstawnego/dolnego (*basal*). Podział płuc na 3 równe objętościowo (w przybliżeniu) części uzyskano dzieląc całe płuco na 12 segmentów o jednakowej objętości. Wykluczono najbardziej skrajne segmenty, ze względu na

<sup>3</sup> Woksel to podstawowa jednostka objętości, z jakiej składa się obraz CT.

Metoda densytometryczna w obrazie CT polega na odtworzeniu trójwymiarowego obrazu płuc za pomocą serii skanów rentgenowskich. Obraz taki składa się z podstawowych jednostek objętości, zwanych wokselaми (ang. volumetric elements, w skrócie voxel), a ich wartość odpowiada stopniu pochłaniania (lub rozpraszania, z ang. attenuation) promieniowania radiologicznego przez tkanki ciała. Wartość woksela jest więc proporcjonalna do gęstości radiologicznej (a w konsekwencji, ogólnej gęstości) analizowanej tkanki, którą z kolei można wyrazić w skali Hounsfielda (w odniesieniu do standardowych gęstości radiologicznych wody i powietrza) i opisywać za pomocą jednostki HU (z ang. Hounsfield Unit). W skali tej gęstość radiologiczna wody wynosi 0 HU, natomiast powietrza -1000 HU. Wartości bardziej ujemne wskazują więc na mniejszą, a bardziej dodatnie – na większą gęstość radiologiczną (Molteni 2011).

obecność największych artefaktów w tych regionach. Pozostałe 10 segmentów podzielono na „obszar podstawny/dolny” (4 segmenty dolne), „obszar wierzchołkowy” (3 segmenty górne) i „obszar środkowy” (3 segmenty środkowe).

Analizę statystyczną dla każdego z punktów końcowych wykonano modelem ANCOVA z uwzględnieniem logarytmu TLV oraz wyjściowych wartości jako kowariaty w modelu (metoda 4), wykorzystując początkowy i ostatni dostępny skan TK.

Dla każdego z pomiarów densytometrycznych wyznaczono współczynniki czułości (*sensitivity index*), dzieląc wartość średniej zmiany od wartości początkowej gęstości płuc przez błąd standardowy. W obliczeniach wykorzystano tylko dane z grupy placebo. W celu oceny wpływu ewentualnej zmienności objętości pojedynczych wdechów między skanami na poszczególne parametry przyjęte w ocenie gęstości płuc, wykonano dodatkowe pomiary wrażliwości w analizie *post-hoc*, bez dopasowania na objętość płuc.

Tabela poniżej prezentuje wyniki dodatkowej analizy densytometrycznej z badania EXACTLE.

**Tabela 19. Średnia zmiana gęstości płuc na podstawie oceny poszczególnych parametrów [g/l]; AAT vs PLA; badanie EXACTLE (Parr 2009).**

Parametr	AAT, N = 36		PLA, N = 35		MD (95% CI)
	Średnia (LS <sup>^</sup> ) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	Średnia (LS <sup>^</sup> ) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
<b>Produkt: Prolastin (alfa1-antytrypsyna)</b>					
<b>Zmiana gęstości płuc na podstawie oceny różnych parametrów, metoda 4 (statystyczna)†</b>					
PD15 [g/l]	-2,645 (0,526)	-2,895 (4,739), p < 0,0001	-4,117 (0,539)	-4,124 (4,147), p < 0,0001	<b>MD<sub>LS</sub> = 1,472 (0,009; 2,935)<sup>^</sup>, p = 0,049</b> MD = 1,229 (-0,845; 3,303); NS*
MLD [g/l]	-1,911 (0,788)	-2,115 (7,937), p = 0,0181	-3,313 (0,801)	-3,289 (5,949), p = 0,0001	MD <sub>LS</sub> = 1,402 (-0,782; 3,586) <sup>^</sup> , p = 0,204 MD = 1,174 (-2,096; 4,444); NS*
VI-910 [%]	1,643 (0,508)	1,761 (4,511), p = 0,0019	2,254 (0,517)	2,209 (3,378), p < 0,0001	MD <sub>LS</sub> = -0,611 (-2,019; 0,797) <sup>^</sup> , p = 0,389 MD = -0,448 (-2,306; 1,410); NS*
VI-950 [%]	1,924 (0,411)	1,994 (3,307), p < 0,0001	2,356 (0,420)	2,315 (2,578), p < 0,0001	MD <sub>LS</sub> = -0,432 (-1,573; 0,709) <sup>^</sup> , p = 0,452 MD = -0,321 (-1,703; 1,061)*
* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;					
† średnia zmiana w określonym punkcie czasowym w stosunku do średniej wartości początkowej;					
<sup>^</sup> średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i> );					
NS nieistotne statystycznie.					

We wszystkich pomiarach densytometrycznych odnotowano utratę gęstości płuc zarówno w grupie AAT jak i PLA, wskazujące na postępującą rozedmę. W ocenie dla PD15 odnotowano istotny statystycznie (p=0,049) wpływ leczenia AAT na zmniejszenie utraty gęstości tkanki płuc, w porównaniu do placebo. Podobny trend zaobserwowano również dla pomiarów progresji rozedmy dla MLD, VI-910 i VI-950, jednak różnice między grupami nie uzyskały progu istotności statystycznej (odpowiednio wartość p wyniosła 0,204, 0,389 i 0,452).

Dodatkowo przedstawiono ocenę gęstości płuc w wybranych obszarach płuc – wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Średnia zmiana gęstości płuc w ocenie poszczególnych obszarów płuc [g/l]; AAT vs PLA; badanie EXACTLE (Parr 2009).**

Obszar płuc	AAT, N = 36		PLA, N = 35		MD (95% CI)
	Średnia (LS <sup>^</sup> ) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	Średnia (LS <sup>^</sup> ) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
<b>Produkt: Prolastin (alfa1-antytrypsyna)</b>					
<b>Ocen różnych obszarów płuc, zmiana wartości PD15, metoda 4 (statystyczna)†</b>					
obszar podstawny	-2,118 (0,587)		-3,840 (0,604)		<b>MD<sub>LS</sub> = 1,722</b>

Obszar płuc	AAT, N = 36		PLA, N = 35		MD (95% CI)
	Średnia (LS <sup>†</sup> ) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	Średnia (LS <sup>†</sup> ) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
		-2,363 (4,362), p = 0,0006		-3,760 (4,284), p < 0,0001	(0,082; 3,362) <sup>^</sup> , p = 0,040 MD = 1,397 (-0,615; 3,409); NS*
obszar środkowy	-2,504 (0,655)	-2,845 (5,796), p = 0,0003	-3,816 (0,673)	-3,838 (4,696), p < 0,0001	MD <sub>LS</sub> = 1,312 (-0,511; 3,135) <sup>^</sup> , p = 0,155 MD = 0,993 (-1,465; 3,451)*
obszar wierzchołkowy	-3,217 (0,990)	-3,503 (7,433), p = 0,0018	-3,799 (1,001)	-3,911 (5,939), p = 0,0004	MD <sub>LS</sub> = 0,581 (-2,159; 3,322) <sup>^</sup> , p = 0,673 MD = 0,408 (-2,727; 3,543); NS*

\* obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych;  
† średnia zmiana w określonym punkcie czasowym w stosunku do średniej wartości początkowej;  
<sup>^</sup> średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*);  
NS nieistotnie statystycznie.

W przypadku oceny gęstości płuc w poszczególnych wyróżnionych obszarach płuc odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie wartości PD15 w obu grupach, wskazujące na postęp rozedmy. W grupie placebo wielkość progresji rozedmy była podobna dla każdego z obszarów, podczas gdy w grupie AAT wartość redukcji PD15 w obszarze podstawnym była mniejsza niż w pozostałych obszarach. Istotną różnicę pomiędzy grupami, świadcząca o mniejszym spadku gęstości płuc, stwierdzono dla pomiarów w obszarze podstawnym płuc (p=0,040). Podobny trend zaobserwowano w ocenie pozostałych obszarów płuc, jednak różnice między grupami nie uzyskały istotności statystycznej (p=0,155 i p=0,673, odpowiednio dla pomiarów w obszarze środkowym i wierzchołkowym).

#### • Ocena korelacji gęstości płuc z różnymi parametrami

W analizie post-hoc do badania RAPID, wykonanej w całej populacji, odnotowano istotną korelację gęstości płuc z czynnością płuc i parametrami klinicznymi na początku i końcu badania. Na końcu badania (w 24. mies. obserwacji) współczynnik korelacji Pearsona wskazywał na słabą do umiarkowanej korelację: 0,31 (p<0,001) dla wartości należnej FEV1, 0,44 (p<0,001) dla pojemności dyfuzyjnej, 0,26 (p=0,002) dla testu ISWT, -0,22 (p=0,02) dla całkowitego wyniku kwestionariusza oddechowego SGRQ.

W fazie rozszerzonej badania RAPID w analizie post-hoc oceniano korelację pomiędzy zmianą gęstości płuc (g/l) z parametrami FEV1, %FEV1 i FVC – wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Ocenę korelacji przeprowadzono w ramach analizy post-hoc, stąd jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

**Tabela 21. Ocena korelacji zmian w gęstości płuc [g/l] z poszczególnymi parametrami; AAT wczesna vs AAT późniejsza, AAT vs PLA; badanie RAPID-OLE.**

Parametr		ESG			DSG			Ogółem (overall)		
		n/N	R	P dwustronne	n/N	R	P dwustronne	n/N	R	P dwustronne
FEV1	wartość należna [l]	62/63	0,308	<b>0,015</b>	56/58	0,263	0,050	118/121	0,286	<b>0,0017</b>
	przewidywany % FEV1	62/63	0,346	<b>0,0058</b>	56/58	0,339	0,0105	118/121	0,338	<b>0,0002</b>
FVC [l]		62/63	0,302	<b>0,017</b>	55/58	0,313	0,020	117/121	0,296	<b>0,0012</b>
ocena za pomocą kwestionariusza oddechowego SGRQ [%]	ocena objawów	61/63	-0,030	0,819	54/58	-0,235	0,088	115/121	-0,104	0,266
	ocena wpływu choroby	57/63	0,069	0,612	53/58	-0,312	0,023	110/121	-0,106	0,270
	ocena aktywności pacjenta	59/63	0,048	0,720	53/58	-0,323	0,018	112/121	-0,120	0,209
	wynik ogólny	55/63	0,054	0,697	50/58	-0,356	0,011	105/121	-0,126	0,200
<i>antigenic</i>		51/63	0,079	0,580	47/58	0,134	0,369	98/121	0,104	0,309

Parametr		ESG			DSG			Ogółem (overall)		
		n/N	R	p dwustronne	n/N	R	p dwustronne	n/N	R	p dwustronne
ocena stężenia AAT w surowicy [mg/m]	<i>functional</i>	50/63	0,106	0,462	47/58	0,188	0,206	97/121	0,144	0,159

Badacze uzyskali wyniki istotne statystycznie dla analizy korelacji zmian w gęstości płuc a wartością należną FEV1,  $p=0,015$  w grupie ESG i  $p=0,0017$  w analizie ogółem, dla analizy korelacji zmian w gęstości płuc a wartością przewidywaną % FEV1,  $p=0,0058$  w grupie ESG i  $p=0,0002$  ogółem, a także dla korelacji zmian w gęstości płuc a FVC,  $p=0,017$  w grupie ESG i  $p=0,0012$ . W przypadku pozostałych parametrów nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w analizie korelacji. Autorzy wnioskowali, że zmiany w wynikach oceny gęstości płuc są związane z bardziej powszechnymi, ale mniej wrażliwymi pomiarami klinicznymi, takimi jak FEV1.

W próbie Dirksen 1999 współczynnik korelacji dla spadku wartości należnej FEV1 a zmianą PD15 dla całych płuc w grupie placebo wyniósł 0,18 ( $p=0,39$ ), podczas gdy zmiana  $K_{CO}$  istotnie korelowała ze zmianą PD15 ( $r=0,47$ ,  $p=0,02$ ).

W badaniu EXACTLE autorzy podali, że odnotowano istotną statystycznie korelację pomiędzy utratą gęstości płuc i spadkiem wartości FEV1: 0,316 ( $p=0,007$ ), nie stwierdzono natomiast istotnej korelacji ze spadkiem wartości  $K_{CO}$  lub wskaźnikami stanu zdrowia (danych nie przedstawiono).

- **Wyniki łącznej analizy danych z badań Dirksen 1999 i EXACTLE (publikacja Stockley 2010)**

W badaniach Dirksen 1999 i EXACTLE ocenę gęstości płuc wykonywano na podstawie zmian wartości 15. percentyla histogramu gęstości płuc (PD15). W publikacji Stockley 2010 uwzględniono dane z początku obserwacji oraz z ostatniego dostępnego pomiaru TK, prezentując średnią zmianę PD15 na końcu obserwacji. W badaniach pomiary TK były uzyskiwane w ramach innych protokołów: w badaniu Dirksen 1999 pomiary wykonywano w czasie wstrzymanego oddechu (u chorych z rejestru holenderskiego) lub w trakcie cichego spokojnego oddychania (rejestr duński), natomiast w badaniu EXACTLE na maksymalnej pojemności w czasie wstrzymanego wdechu. Pojemność pojedynczego wdechu w czasie wykonywania TK ma istotny wpływ na ocenę gęstości płuc, prowadząc do zmniejszenia powtarzalności pomiarów TK. W zastosowanej metodzie statystycznej wprowadzono korektę objętości, poprzez uwzględnienie wartości logarytmu TLV jako kowariaty w modelu („dopasowanie statystyczne”). Dzięki temu, zmniejszono wpływ różnic pomiędzy objętościami pojedynczego wdechu między poszczególnymi chorymi oraz wpływ różnic w technikach zastosowanych w danym ośrodku na wyniki oceny zmiany gęstości płuc.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki łącznej analizy danych z badań Dirksen 1999 i EXACTLE.

**Tabela 22. Średnia zmiana gęstości płuc [g/l], na podstawie zmian wartości PD15; AAT vs PLA; badania Dirksen 1999, EXACTLE (publikacja Stockley 2010).**

Badanie		AAT			PLA			MD (95% CI)
		N	średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
<b>Produkt: Prolastin lub Alfalastin (alfa1-antytrypsyna)</b>								
<i>Dirksen 1999</i>	do ostatniego skanu†, metoda średnich najmniejszych kwadratów	27	71,41 (20,87)	-6,409 (bd.)	27	75,56 (25,53)	-9,564 (bd.)	<b>3,155 (0,008; 6,301), p = 0,049</b>
<i>EXACTLE</i>		36‡	47,98 (19,07), dla N = 38	-2,645 (bd.)	35‡	45,48 (16,95), dla N = 39	-4,117 (bd.)	<b>1,472 (0,009; 2,935), p = 0,049</b>
Wynik łącznej analizy		60	58,88 (23,03)	-4,082 (bd.)	59	59,79 (25,83)	-6,379 (bd.)	<b>2,297 (0,669; 3,926), p = 0,006</b>
† średnia zmiana w określonym punkcie czasowym w stosunku do średniej wartości początkowej;								
‡ w łącznej analizie nie uwzględniono danych od 6 chorych z badania <i>EXACTLE</i> , którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu <i>Dirksen 1999</i> .								

W wyniku łącznej analizy danych z obu badań odnotowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję wartości PD15 w grupie AAT niż w grupie PLA, -4,082 vs -6,379 g/l, MD=2,297 (95%CI: 0,669; 3,926),  $p=0,006$ , co w przybliżeniu odpowiada rocznej utracie gęstości płuc -1,73 vs -2,74 g/l.

## Zaostrzenia POChP

W przypadku niżej wymienionych punktów końcowych nie określono wartości MCID (minimal clinically important difference) w populacji AATD tj. minimalnej klinicznie istotnej różnicy, co utrudnia interpretację i ocenę istotności wyników.

### Średnioroczna częstość zaostrzeń POChP

Ocenę częstości występowania zaostrzeń choroby przedstawiono w dwóch badaniach: RAPID i EXACTLE. W obu próbach podano informacje o średniej rocznej liczbie zaostrzeń, a w RAPID dodatkowo dane na temat średniego czasu trwania zaostrzeń (przedstawione w tabelach poniżej). W badaniu RAPID zaostrzenia zdefiniowane były zgodnie z kryteriami Anthonisen 1987, a w próbie EXACTLE zgodnie z kryteriami Rodriguez-Roisin 2000 (oba kryteria dotyczą chorych na POChP). Kryteria Anthonisen 1987 dzielą zaostrzenia na 3 typy: 1) zwiększona duszność, zwiększona produkcja płwociny i obecność ropnej płwociny; 2) obecność dwóch objawów z powyższych; 3) obecność 1 z powyższych objawów oraz obecność  $\geq 1$  z następujących: zakażenie górnych dróg oddechowych (ból gardła, wyciek z nosa) w ciągu 5 poprzednich dni, gorączka bez innych przyczyn, natężenie świszczącego oddechu, natężenie kaszlu lub wzrost częstości oddechów i częstości akcji serca o 20% w porównaniu do wartości początkowych. Klasyfikacja typu zaostrzenia mogła zostać zmieniona w czasie jego trwania, jeśli wystąpił nowy objaw (typ 3 mógł zostać zmieniony na 1 lub 2, ale nie odwrotnie). W kryteriach Rodriguez-Roisin 2000 zaostrzenia zdefiniowano jako: trwałe pogorszenie stanu pacjenta, ze stanu stabilnego, wykraczające poza normalne codzienne zmiany (day-to-day variations), ostre od momentu wystąpienia (acute in onset), wymagające zmiany standardowego leczenia u chorych na POChP. Zaostrzenia dzieli się ze względu na ich nasilenie na: łagodne (konieczność zastosowania leków, ale bez konieczności udania się do placówki medycznej), umiarkowane (konieczność zastosowania leków i udania się do placówki medycznej) i ciężkie (wymagające hospitalizacji).

Dane uzyskane z badań RAPID oraz EXACTLE podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Średnia roczna liczba zaostrzeń; AAT vs PLA; badanie RAPID.

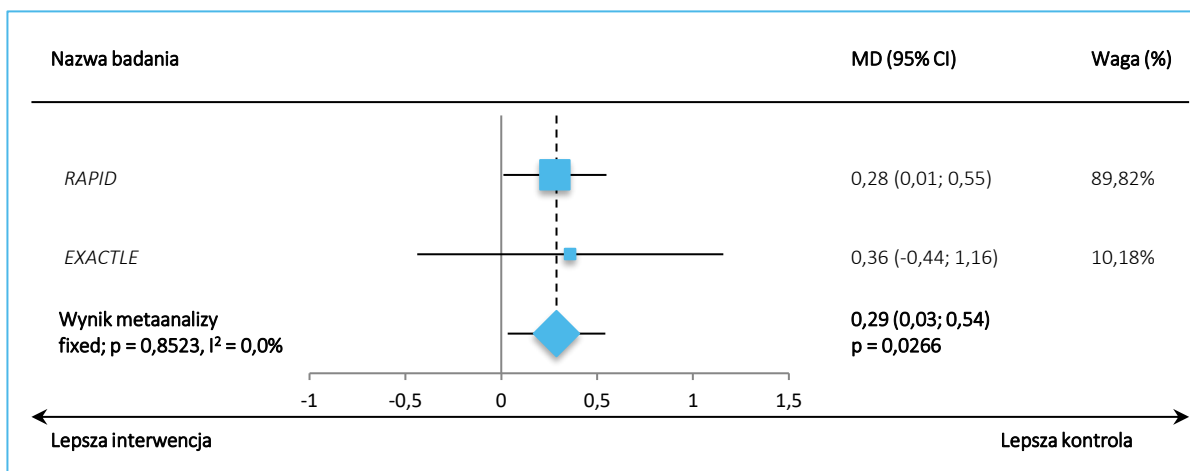
Badanie	AAT		PLA		MD (95% CI)
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
RAPID	93	1,70 (0,93*) 95% CI: 1,51; 1,89	87	1,42 (0,90*) 95% CI: 1,23; 1,61	0,28 (0,01; 0,55)* p = 0,0411*; Risk Ratio: 1,26 (0,92; 1,74)†
EXACTLE	38	2,55 (2,14)	39	2,19 (1,33)	0,36 (-0,44; 1,16)* p = 0,3767*; p = 0,265^

\* obliczenia wnioskodawcy;  
^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów poszczególnych badań;  
† wyn k przedstawiony przez autorów badania jako skorygowany stosunek ryzyka (ang. *risk ratio*) obliczony ujemnym dwumianowym modelem regresji (ang. *negative binomial regression model*), w którym kraj i leczenie stanowiły czynniki ustalone (ang. *fixed effects*), a czynnikiem dopasowania był czas trwania leczenia;

Średnioroczna liczba zaostrzeń w badaniu RAPID w grupie AAT wyniosła 1,70 (95%CI: 1,51; 1,89) i była wyższa niż w grupie placebo, gdzie wyniosła 1,42 (95% CI: 1,23; 1,61). Różnica między grupami obliczona przez wnioskodawcę była istotna statystycznie: MD=0,28 (95%CI: 0,01; 0,55), p=0,0411, w odróżnieniu do skorygowanego stosunku częstości zaostrzeń w obu grupach obliczonego przez autorów badania, dla którego wynik nie był statystycznie znamieny: 1,26 (95%CI: 0,92; 1,74) – autorzy badania w obliczeniach wykorzystali ujemny dwumianowy model regresji z uwzględnieniem czynników dopasowania. W interpretacji wyników oceny tego punktu końcowego należy zwrócić uwagę na fakt, że badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, by móc wiarygodnie ocenić różnice w klinicznych punktach końcowych, takich jak średnioroczna liczba zaostrzeń. Ponadto, wyjściowo obserwowano nieco niższą wartość gęstości płuc u pacjentów z grupy AAT w porównaniu z grupą placebo (46,6 g/l vs 49,8 g/l), która, choć nieistotna statystycznie, mogła przekładać się na wzrost ryzyka zaostrzeń w tej grupie. Sami autorzy badania w dyskusji wysuwają przypuszczenie, że obserwowane liczbowe różnice w częstości zaostrzeń, choć nieistotne statystycznie, mogły być spowodowane różnicami w liczbie osób, które zakończyły przedwcześnie badanie.

W badaniu EXACTLE średnia roczna częstość zaostrzeń choroby była wyższa w grupie AAT w porównaniu do grupy placebo, ale różnica nie była istotna statystycznie: 2,55 vs 2,19; MD=0,36 (-0,44; 1,16), p=0,3767). Autorzy podali, że dla obu grup mediana częstości wyniosła 2,02 zaostrzenia na rok. W analizie *post-hoc* odnotowano jednak, że w grupie AAT raportowano proporcjonalnie mniej ciężkich zaostrzeń w stosunku do całkowitej liczby zaostrzeń (o znanym nasileniu), w porównaniu do grupy PLA: odpowiednio 13 (6,7%) ze 194 vs 21 (13,5%) ze 155 zaostrzeń, p=0,013. Co jednocześnie odpowiadało mniejszej liczbie chorych z  $\geq 1$  hospitalizacją spowodowaną zaostrzeniem choroby w grupie AAT wobec placebo w trakcie badania: odpowiednio 6 (15,8%) spośród 38 chorych vs 11 (28,2%) spośród 39 chorych, p=0,189.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki metaanalizy średniej liczby raportowanych zaostrzeń, na podstawie danych z badań *RAPID* i *EXACTLE*. W przeprowadzonej metaanalizie odnotowano, że średnia roczna liczba zaostrzeń była istotnie wyższa u chorych leczonych AAT w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, MD = 0,29 (95% CI: 0,03; 0,54), p = 0,0266. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych (p = 0,8523).



Rysunek 3. Średnia roczna liczba zaostrzeń – metaanaliza danych z badań *RAPID*, *EXACTLE* [źródło: wykres 6. w AK wnioskodawcy]

Dodatkowo, w badaniu *RAPID* odnaleziono informacje dotyczące średniego czasu trwania zaostrzeń zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Średni czas trwania zaostrzeń POChP; AAT vs PLA; badanie *RAPID*.

Oceniany parametr	AAT, N = 93	PLA, N = 87	MD (95% CI)
Średni czas trwania zaostrzenia POChP w stosunku do okresu obserwacji (SD) [%]	13,8 (15,0)	10,8 (11,6)	3,00 (-0,90; 6,90)* p = 0,1320*; 0,56†, p = 0,18^^

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
 ^ informacja uzyskana z dokumentu *EMA 2021* – w dokumencie podano, że dane te dotyczyły 68 chorych z grupy AAT oraz 59 z grupy PLA;  
 ^^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów poszczególnych badań;  
 † wartość MD obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem czynników dopasowania (kraj, grupa leczenia, wartość początkowa).

Nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w relatywnym czasie trwania zaostrzenia (w stosunku do długości okresu obserwacji), który wyniósł 13,8% w grupie AAT w porównaniu do 10,8% w grupie kontrolnej, MD=3,00 (95%CI: -0,90; 6,90) punktów procentowych, p=0,1320; podobne wnioski wynikały w modelu z dopasowaniem względem wybranych charakterystyk początkowym, zastosowanym przez autorów badania: MD=0,56 punktów procentowych, p=0,18.

- **Czas do pierwszego zaostrzenia POChP**

Ocenę czasu do pierwszego zaostrzenia POChP przeprowadzono w ramach badania *RAPID* i wyniki przedstawiono w ograniczonym zakresie – nie podano median czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia POChP, a jedynie hazard względny wystąpienia takiego zdarzenia w grupie interwencji w stosunku do grupy kontrolnej – wynik ten podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Ocena ryzyka wystąpienia zaostrzenia POChP w danym czasie; badanie *RAPID*.

Badanie	HR (95% CI)
<i>RAPID</i>	1,20 (95% CI: 0,82; 1,69), p = 0,371

Oszacowany w populacji ITT przy pomocy modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, hazard względny wskazywał na podobne ryzyko wystąpienia zaostrzenia POChP w danym czasie, HR=1,20 (95%CI: 0,82; 1,69), p=0,371.



- **Hospitalizacje z powodu zaostrzenia POChP**

Informacje o ryzyku konieczności hospitalizacji pacjenta z powodu zaostrzeniach POChP przedstawiono w badaniu *EXACTLE* – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano hospitalizację z powodu zaostrzenia POChP, AAT vs PLA, badanie *RAPID*.**

Badanie	AAT, n/N (%)	PLA, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>EXACTLE</i>	6/38 (15,8%)	11/39 (28,2%)	0,56 (0,23; 1,36) p = 0,2007	-0,12 (-0,31; 0,06) p = 0,1829

W badaniu *EXACTLE* hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP była konieczna u 6 (15,8%) chorych z grupy AAT, oraz u 11 (28,2%) z grupy PLA – ryzyko wystąpienia tego zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR=0,56 (95%CI: 0,23; 1,36), p=0,2007.

Wnioskodawca wskazuje również, że podobnie nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w ryzyku hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP: RR=1,35 (95%CI: 0,61; 3,00), p = 0,4597; na podobny wniosek wskazywała metaanaliza badań *RAPID* oraz *EXACTLE*: RR=0,92 (95%CI: 0,52; 1,65), p=0,7922. Wyniki dla tego punktu końcowego wnioskodawca przedstawił jedynie w podsumowaniu, bez prezentacji szczegółowych wyników (nie odnaleziono również wyników dla tego p.k. w publikacjach), stąd niemożliwa jest weryfikacja wyniku końcowego.

### **Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym**

W przypadku niżej wymienionych punktów końcowych nie określono wartości MCID (minimal clinically important difference) w populacji AATD tj. minimalnej klinicznie istotnej różnicy, co utrudnia interpretację i ocenę istotności wyników.

- **Zmiany FEV1**

Ocenę zmian natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1, z ang. *Forced Expiratory Volume In 1 Second*) wykonali autorzy wszystkich opisywanych badań. W badaniach *RAPID* i *Dirksen 1999* przedstawiono wyniki dotyczące zmian procenta wartości należnej (w.n.) FEV1 (w *RAPID* średnie zmiany w czasie 24 mies. w stosunku do początkowych wartości, a w *Dirksen 1999* średnie roczne zmiany). W badaniu *Dirksen 1999* przedstawiono ponadto średnie wartości zmian FEV1 w mililitrach oraz wartości tych zmian dla pomiarów spirometrycznych wykonywanych samodzielnie przez pacjentów (PASS). Natomiast w badaniu *EXACTLE* zaprezentowano średnie roczne zmniejszenie FEV1 w litrach (w celu porównania tych wartości, wyniki badania *Dirksen 1999* przeliczono również na litry). Dane dotyczące tego punktu końcowego podsumowano w poniższej tabeli.

**Tabela 27. Zmiany wartości parametru FEV1; AAT vs PLA; badania *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.**

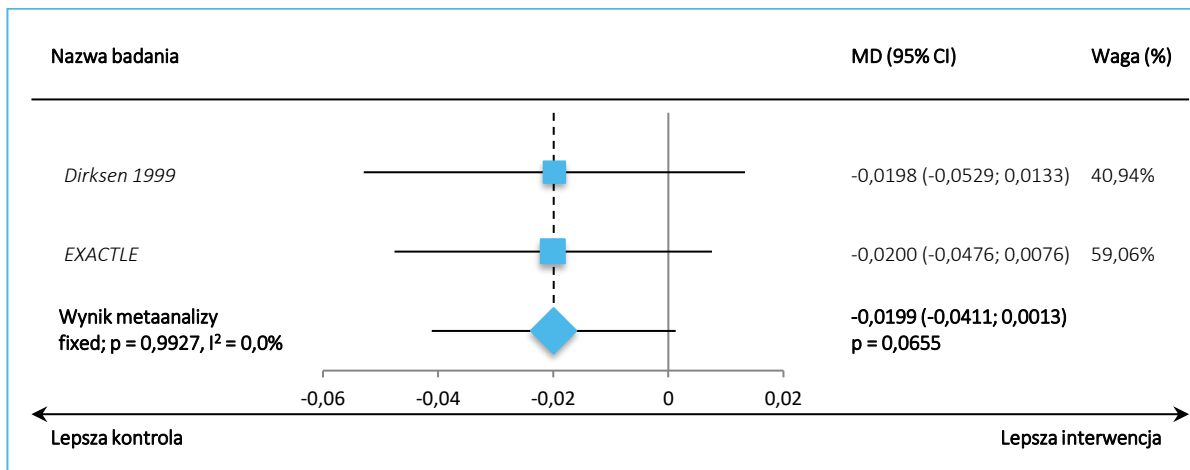
Badanie	AAT			PLA			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Zmiany procenta należnej wartości FEV1 [%]</b>							
<i>RAPID</i>	93	47,4% (12,1)	-3,1 (10,7)	87	47,2% (11,1)	-2,3 (13,1)	-0,80 (-4,31; 2,71)* p = 0,6549*; -2,26†, p = 0,21^
<b>Średnioroczne zmiany procenta należnej wartości FEV1 [%]</b>							
<i>Dirksen 1999</i>	28	46,2% (11,91*)	-2,11 (1,85*)	28	50,0% (15,93*)	-1,47 (1,85*)	-0,64 (-1,61; 0,33)* p = 0,1960*; SE: 0,50 p = 0,2^
<b>Średnioroczne zmiany wartości FEV1 [l]</b>							
<i>Dirksen 1999</i>	28	1,60 (0,50*)	-0,0789 (0,0635*)	28	1,65 (0,57*)	-0,0591 (0,0630*)	-0,0198 (-0,0529; 0,0133)* p = 0,2414* SE: 0,0169 p = 0,25^
<i>EXACTLE</i>	38	1,44 (0,60)	-0,0430 (0,0613**)	39	1,35 (0,62)	-0,0230 (0,0621**)	-0,0200 (-0,0476; 0,0076)* p = 0,1552* p = 0,147^

Badanie	AAT			PLA			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Średnioroczne zmiany wartości FEV1 [l] mierzonej w samodzielnym pomiarze spirometrycznym (PASS)</b>							
<i>Dirksen 1999</i>	28	1,34 (0,49*)	-0,0265 (0,0799*)	28	1,50 (0,62*)	-0,0252 (0,1164*)	-0,0013 (-0,0536; 0,0510)* p = 0,9611* SE: 0,0169 p = 0,96^
* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ** SD obliczone przez wnioskodawcę na podstawie 95% CI, które wynosiły -0,063; -0,024 w grupie AAT oraz -0,043; -0,004 w grupie PLA; † wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów poszczególnych badań; ^ wartość MD obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem czynników dopasowania (kraj, grupa leczenia, wartość początkowa)							

W badaniu *RAPID* zaobserwowano zmniejszenie wartości należnej FEV1: -3,1 (SD: 10,7) vs -2,3 (SD: 13,1) p.p.; różnica między tymi grupami wyniosła -0,80 (95%CI: -4,31; 2,71) punktów procentowych i nie była znamienne statystycznie (p=0,6549 według obliczeń wnioskodawcy, p=0,21 w modelu statystycznym przedstawionym przez autorów badania). Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami w rocznej utracie należnej wartości FEV1 – w badaniu *Dirksen 1999* różnica średniorocznej utraty procenta należnej wartości FEV1 pomiędzy grupa AAT i PLA wyniosła -0,64 (95%CI: -1,61; 0,33) i nie była istotna statystycznie (p=0,1960).

W badaniu *Dirksen 1999* ocena zmian codziennych pomiarów FEV1 w domu (PASS) stanowiła główny punkt końcowy. Roczne zmniejszenie wartości w grupie placebo wyniosło -0,0252 (SD: 0,1164) litra i nie różniło się istotnie statystycznie (p=0,9611) od zmiany w grupie AAT, która wyniosła -0,0265 (SD: 0,0799) litra. Podobnie, w pozostałych porównaniach średniorocznych zmian wartości FEV1 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy danych badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE* dotyczący oceny średniej rocznej zmiany wartości FEV1. W przeprowadzonej metaanalizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między AAT a PLA w wielkości zmiany wartości FEV1, MD=-0,0199 l (95%CI: -0,0411; 0,0013), p=0,0655. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, z uwagi na nieznamienne heterogeniczność danych (p=0,9927).



Rysunek 4. Średnia roczna zmiana wartości FEV1 [l] – metaanaliza danych z badań *Dirksen 1999*, *EXACTLE* [źródło: wykres 7 AK wnioskodawcy]

W badaniu *RAPID-OLE* przedstawiono dodatkowo wyniki oceny zmian FEV1 w trakcie trwania całego badania (od 1. dnia do 48. mies.) – wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 28. Średnia zmiana wartości FEV1; ESG vs DSG; badanie *RAPID-OLE*.

Badanie	Średnia^ zmiana (SE)		MD (95% CI), p
	ESG, N = 69	DSG, N = 59	
wartość FEV1 [l]	-13,3 (1,61)	-11,6 (1,75)	-1,73 (-6,32; 2,86), p = 0,456
% należnej wartości FEV1	-11,8 (1,63)	-10,3 (1,77)	-1,53 (-6,17; 3,12), p = 0,516

Badanie	Średnia <sup>^</sup> zmiana (SE)		MD (95% CI), p
	ESG, N = 69	DSG, N = 59	
<sup>^</sup> wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów przez autorów badania.			

W obu grupach raportowano podobne zmniejszenie wartości należnej FEV1, wyniki nie były statystycznie istotne.

W łącznej analizie danych z badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE (Stockley 2010)* wartość FEV1 uległa istotnemu zmniejszeniu w obydwu połączonych grupach AAT oraz w grupie PLA. Różnica w średniej rocznej utracie FEV1 była o 13 ml/rok większa w grupie AAT, ale wynik nie był istotny statystycznie (95%CI: -38; 13), p=0,321.

### • Zmiany FVC

Ocenę zmian wartości natężonej pojemności życiowej (FVC, z ang. *Forced Vital Capacity*) wykonano tylko w badaniu *Dirksen 1999*. Podano wyniki dotyczące zmian wartości FVC w mililitrach (w celu zachowania ujednoliconych jednostek, w analizie wnioskodawcy wyniki przeliczono na litry) oraz procentową zmianę wartości należnej FVC. Pomiar FVC wykonywany był w pozycji siedzącej, z założonym klipsem na nos, 15 minut po podaniu leków rozszerzających oskrzela (terbutalina 5 mg). Wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 29. Zmiany wartości parametru FVC; AAT vs PLA; badanie *Dirksen 1999*.

Oceniany parametr	AAT, N = 28		PLA, N = 28		MD (95% CI)
	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Średnia roczna zmiana wartości FVC [l]	4,38 (1,32*)	-0,0331 (0,1434*)	4,35 (1,11*)	-0,0081 (0,1429*)	-0,0250 (-0,1000; 0,0500)* p = 0,5134* SE: 0,0383 p = 0,52 <sup>^</sup>
Średnia roczna zmiana % wartości należnej FVC	102% (18,10*)	-0,55 (3,33*)	108% (16,40*)	0,08 (3,33*)	-0,63 (-2,38; 1,12)*; p = 0,4795*; SE: 0,90 p = 0,48 <sup>^</sup>
* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup> wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów badania.					

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wielkości zmian FVC pomiędzy grupą AAT a PLA, zarówno w ocenie zmian wartości FEV1 (p=0,5134), jak i średniorocznej procentowej zmianie wartości należnej FVC (p=0,4795).

W badaniu *RAPID-OLE* przedstawiono dodatkowo wyniki oceny zmian FVC w trakcie trwania całego badania (od 1. dnia do 48. mies.) – wyniki w poniższej tabeli.

Tabela 30. Średnia zmiana wartości FVC; ESG vs DSG; badanie *RAPID-OLE*.

	Średnia <sup>^</sup> zmiana (SE)		MD (95% CI), p dwustronne
	ESG, N = 69	DSG, N = 58	
Wartość FVC [l]	-9,48 (1,68)	-4,94 (1,85)	-4,54 (-9,40; 0,31), p = 0,066
Wskaźnik FEV1/FVC	-2,66 (1,58)	-6,89 (1,72)	4,23 (-0,29; 8,74), p = 0,066
<sup>^</sup> wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów przez autorów badania.			

W obu grupach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wielkości zmian FVC, MD=-4,54 (-9,40; 0,31), p=0,066 oraz w zmianie wskaźnika FEV1/FVC, MD=4,23 (-0,29; 8,74), p=0,066.

### • Zmiany VC

Wyniki oceny zmian pojemności życiowej (VC, z ang. *Vital Capacity*) przedstawili tylko autorzy badania *Dirksen 1999*. Pomiar VC wykonywany 15 minut po podaniu leków rozszerzających oskrzela (terbutalina 5 mg) w pozycji siedzącej, z założonym klipsem na nos. W tabeli poniżej zawarto dane na temat średnich zmian wartości VC w ml oraz procentowych zmian wartości należnej VC.

Tabela 31. Zmiany wartości parametru VC; AAT vs PLA; badanie *Dirksen 1999*.

Oceniany parametr	AAT, N = 28		PLA, N = 28		MD (95% CI)
	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
średnia roczna zmiana wartości VC [l]	4,87 (1,38*)	-0,0774 (0,1233*)	4,77 (1,18*)	-0,0499 (0,1228*)	-0,0275 (-0,0919; 0,0369)* p = 0,4030*; SE: 0,0329 p = 0,41^
średnia roczna zmiana % wartości należnej VC	110% (17,36*)	-1,46 (2,86*)	115% (18,94*)	-0,80 (2,86*)	-0,66 (-2,16; 0,84)* p = 0,3875*; SE: 0,77 p = 0,40^

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów badania.

W badaniu *Dirksen 1999* w obu grupach zaobserwowano zmniejszenie wartości VC: --0,0774 (SD: 0,1233) l vs -0,0499 (SD: 0,1228) l, nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic między nimi (p=0,4030). Podobnie, obserwowano średni roczny spadek wartości należnej VC w obu analizowanych grupach, -1,46 (SD: 2,86) punktów procentowych vs -0,80 (SD: 2,86) punktów procentowych, ale różnice między nimi nie były znamienne (p=0,3875). Różnica czasu do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc wynosiła około 5,6 lat.

### • Ocena zdolności dyfuzji gazów w płucach (DL<sub>co</sub>)

W każdym z analizowanych badań przedstawiono ocenę zmian zdolności dyfuzji gazów w płucach (DL<sub>co</sub>). W próbie *RAPID* podano średnią zmianę DL<sub>co</sub> od wartości wyjściowej do końca badania (24 mies. obserwacji – w publikacji był błąd typograficzny sugerujący, że przedstawiono % należnej wartości, co potwierdzili autorzy opracowania wtórnego *Edgar 2017*, kontaktując się z autorami publikacji), w *Dirksen 1999* średnią roczną zmianę % wartości należnej oraz średnią roczną zmianę DL<sub>co</sub>, którą raportowano również w badaniu *EXACTLE*. W badaniu *RAPID* przedstawiono wynik w jednostce ml/mmHg/min, natomiast w dwóch pozostałych badaniach – w mmol/min/kPa – dane więc ujednolicono (do jednostki SI mmol/min/kPa), przeliczając wynik badania *RAPID* według przelicznika (1 ml/mmHg/min = 2,987 mmol/min/kPa). Im większy spadek wartości liczbowej wskaźnika, tym niższa skuteczność leczenia. Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zmiany wartości parametru DL<sub>co</sub>; AAT vs PLA; badania *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

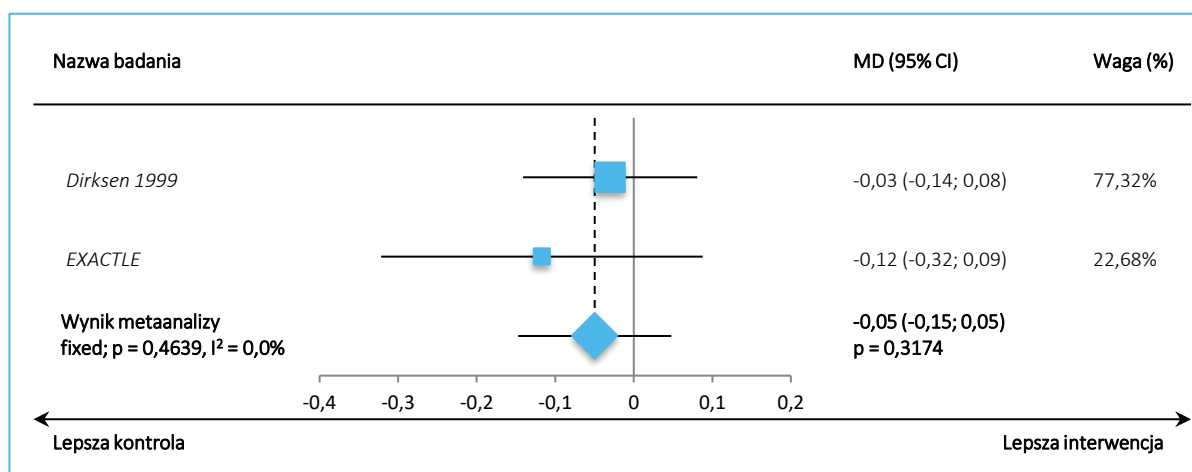
Badanie	AAT			PLA			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Zmiana wartości parametru DL<sub>co</sub> [mmol/min/kPa<sup>^^</sup>]</b>							
<i>RAPID</i>	93	4,55 (1,77)	-0,74 (6,09)	87	5,02 (1,87)	-0,50 (6,53)	-0,23 (-2,08; 1,61)* p = 0,8037*; -0,44†, p = 0,64^
<b>Średnioroczna zmiana procenta wartości należnej parametru DL<sub>co</sub> [%]</b>							
<i>Dirksen 1999</i>	28	60,8% (16,19*)	-1,76 (2,28*)	28	60,7% (16,93*)	-1,34 (2,28*)	-0,42 (-1,61; 0,77)* p = 0,4898*; SE: 0,61; p = 0,50^
<b>Średnioroczna zmiana wartości parametru DL<sub>co</sub> [mmol/min/kPa]</b>							
<i>Dirksen 1999</i>	28	5,93 (1,64*)	-0,19 (0,21*)	28	5,82 (1,85*)	-0,16 (0,21*)	-0,03 (-0,14; 0,08)* p = 0,5959*; SE: 0,06; p = 0,60^
<i>EXACTLE</i>	38	4,73 (2,09)	-0,46 (0,45**)	39	4,72 (1,70)	-0,343 (0,47**)	-0,12 (-0,32; 0,09)* p = 0,2627; p = 0,257^

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
\*\* SD obliczone przez wnioskodawcę na podstawie 95% przedziałów ufności, które wynosiły -0,603; -0,317 w grupie AAT oraz -0,489; -0,196;  
^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów poszczególnych badań;  
^^ jednostkę przeliczono z ml/mmHg/min dzieląc wartości przedstawione w badaniu przez przelicznik 2,987;  
† wartość MD obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem czynników dopasowania (kraj, grupa leczenia, wartość początkowa)

Po dwóch latach badania *RAPID* odnotowano zmniejszenie wartości parametru DL<sub>co</sub> w obu analizowanych grupach: -0,74 (SD: 6,09) vs -0,50 (SD: 6,53) mmol/min/kPa, ale różnice te nie były istotne statystycznie: MD=-0,23 (95%CI: -2,08; 1,61), p=0,8037 (również w modelu statystycznym wykorzystanym przez autorów badania, p=0,64). W pozostałych badaniach oceniano średnią roczną zmianę wartości DL<sub>co</sub>, a także zmianę

odsetka wartości należnej tego parametru (w próbie *Dirksen 1999*) – odnotowano zmniejszenie obu tych parametrów, jednak różnice obserwowane między analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy danych dotyczący oceny średniej rocznej zmiany wartości DLco, na podstawie badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*. W przeprowadzonej metaanalizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między AAT a PLA w wielkości zmiany wartości DLco, MD=-0,05 mmol/min/kPa (95%CI: -0,15; 0,05), p=0,3174. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, z uwagi na nieznamiennej heterogeniczność danych (p=0,4639).



Rysunek 5. Średnia roczna zmiana wartości DLco – metaanaliza danych z badań *Dirksen 1999*, *EXACTLE* [źródło: wykres 8 AK wnioskodawcy]

- **Współczynnik dyfuzji tlenu węgla (K<sub>CO</sub>)**

Ocenę stałej dyfuzji tlenu węgla (K<sub>CO</sub>) zaprezentowali autorzy badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*. W obu badaniach przedstawiono średnie roczne zmiany wartości tego parametru (jednostka mmol/min/kPa/l), a dodatkowo w *Dirksen 1999* zaprezentowano średnią roczną zmianę procenta wartości należnej tego parametru. Im większy spadek wartości liczbowej współczynnika, tym niższa skuteczność leczenia. Dane dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 33. Zmiany wartości parametru K<sub>CO</sub>; AAT vs PLA; badania *RAPID*, *EXACTLE*.

Badanie	AAT			PLA			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
<b>Średnioroczna zmiana procenta wartości należnej parametru K<sub>CO</sub> [%]</b>							
<i>Dirksen 1999</i>	28	55,4% (15,29*)	-0,68 (1,38*)	28	52,1% (14,82*)	-0,69 (1,38*)	0,01 (-0,71; 0,73)* p = 0,9783* SE: 0,37; p = 0,98^
<b>Średnioroczna zmiana wartości należnej K<sub>CO</sub> [mmol/min/kPa/l]</b>							
<i>Dirksen 1999</i>	28	0,98 (0,32*)	-0,0168 (0,0212*)	28	0,94 (0,26*)	-0,0162 (0,0212*)	-0,0006 (-0,0117; 0,0105)* p = 0,9155*; SE: 0,01; p = 0,92^
<i>EXACTLE</i>	38	0,82 (0,32)	-0,0360 (0,0488**)	39	0,86 (0,24)	-0,0350 (0,0494**)	-0,0010 (-0,0229; 0,0209)* p = 0,9288*; p = 0,967^

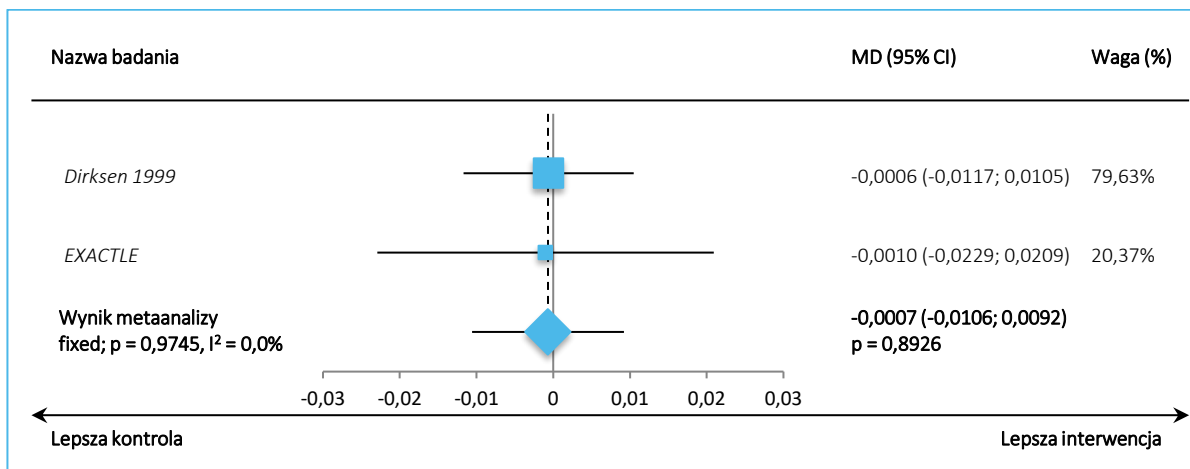
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* SD obliczono przez wnioskodawcę na podstawie 95% przedziału ufności: -0,051; -0,020 w obu grupach;

^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów poszczególnych badań.

Średnioroczne zmiany wartości należnej parametru K<sub>CO</sub> były bardzo zbliżone w obu analizowanych grupach (-0,68 oraz -0,69 p.p., odpowiednio w grupie AAT oraz PLA) i nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: MD=0,01 (95%CI: -0,71; 0,73), p=0,9783. Podobnie, w obu analizowanych badaniach zaobserwowano zmniejszenie wartości K<sub>CO</sub> w każdej z grup, a obserwowane zmiany były niemal identyczne w grupach otrzymujących interwencję oraz placebo: nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi zarówno w badaniu *Dirksen 1999*, MD=-0,0006 (95%CI: -0,0117; 0,0105), p=0,9155, jak i w próbie *EXACTLE*, MD=-0,0010 (95%CI: -0,0229; 0,0209), p=0,9288.

Na wykresie poniżej zaprezentowano wynik metaanalizy danych dla oceny średniej rocznej zmiany wartości  $K_{CO}$ , na podstawie badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*. W metaanalizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między AAT a PLA w zmianie  $K_{CO}$ , MD=-0,0007 mmol/min/kPa/l (95%CI: -0,0106; 0,0092), p=0,8926. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych (p=0,9745).



Rysunek 6. Średnia roczna zmiana wartości  $K_{CO}$  – metaanaliza danych z badań *Dirksen 1999*, *EXACTLE* [źródło: wykres 9 AK wnioskodawcy]

### **Wydolność fizyczna na podstawie stopniowanego marszowego testu wahadłowego ISWT**

W badaniu *RAPID* wykonano ocenę wydolności fizycznej chorych za pomocą testu ISWT (z ang. *incremental shuttle walk test*). W teście ocenia się odległość pokonaną przez chorego w danej jednostce czasu w metrach, jego zwiększenie się w kolejnych pomiarach oznacza poprawę wydolności fizycznej (szczegółowy opis testu znajduje się w załączniku). Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Średnia zmiana wyniku testu ISWT; AAT vs PLA; badanie *RAPID*.

AAT, N = 93		PLA, N = 87		MD (95% CI)
Średnia wartość początkowa (SD) [m]	Średnia zmiana (SD) [m]	Średnia wartość początkowa (SD) [m]	Średnia zmiana (SD) [m]	
424,5 (183,0)	10,8 (139,8)	435,1 (199,7)	16,1 (101,6)	-5,30 (-40,84; 30,24)* p = 0,7701* -13,09†, p = 0,48^

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
† wartość MD obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem czynników dopasowania (kraj, grupa leczenia, wartość początkowa);  
^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów badania.

W obu grupach odnotowano poprawę wyniku testu ISWT: pokonywany przez pacjentów dystans zwiększył się o 10,8 m w grupie AAT i 16,1 m w grupie placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie, MD=-5,30 (95%CI: -40,84; 30,24), p=0,7701, co było zgodne we wnioskowaniu z wynikiem oceny autorów badania, wykonanym przy pomocy modelu dopasowanego względem czynników wyjściowych (MD=-13,09, p=0,48).

### **Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc**

W przypadku niniejszego punktu końcowego nie określono wartości MCID (minimal clinically important difference) w populacji AATD tj. minimalnej klinicznie istotnej różnicy, co utrudnia interpretację i ocenę istotności wyników.

W postępującej rozedmie płuc końcowym etapem jest przeszczepienie płuc lub zgon. W badaniu *RAPID* odnotowano 5 takich zdarzeń, określonych jako zdarzenia krańcowej niewydolności oddechowej. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc; badanie *RAPID*.

Punkt końcowy	AAT, N = 93	PLA, N = 87
Początkowa gęstość tkanki płuc, pomiar przy TLC [g/ ]	47,1 (95% CI: 23,0; 76,1)	
Roczna zmiana gęstości tkanki płuc, pomiar przy TLC [g//rok]	-1,5	-2,2
Gęstość tkanki płuc w momencie krańcowej niewydolności oddechowej [g/ ]	19,0 (95% CI: 3,5; 29,5)	

Punkt końcowy	AAT, N = 93	PLA, N = 87
Zmiana gęstości płuc – w momencie krańcowej niewydolności płuc w stosunku do wartości początkowej [g/l]	27,1	
<b>Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc [lata]</b>	<b>18,1 (95% CI: 12,2; 30,1)</b>	<b>12,3 (95% CI: 8,1; 19,9)</b>

Średnia gęstość płuc w momencie wystąpienia krańcowej niewydolności oddechowej była mniejsza niż 19,0 g/l (95%CI: 3,5; 29,5), a średnia wartość początkowa dla całej populacji (N=180) wynosiła 47,1 g/l (95%CI: 23,0; 76,1). Na podstawie tych danych ekstrapolowano czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc (*terminal respiratory failure*), który w grupie AAT wyniósł 18,1 lat (95% CI: 12,2; 30,1), a w grupie PLA 12,3 lat (95% CI: 8,1; 19,9). Różnica czasu do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc wynosiła około 5,8 lat (nie odniesiono się do istotności statystycznej różnic).

### Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGRQ

W niniejszej skali za minimalną istotną kliniczną różnicę uznaje się zmianę wyniku o 4 jednostki (MCID=4).

Ocenę stanu zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza oddechowego SGRQ (z ang. *the St George's Respiratory Questionnaire*) przedstawili autorzy badań *RAPID* i *EXACTLE*. W badaniu *RAPID* zaprezentowano zmiany całkowitego wyniku oraz oddzielnie dla domen oceniających objawy, aktywność oraz wpływ na funkcjonowanie psychospołeczne (szczegółowy opis kwestionariusza znajdują się w załączniku). Natomiast w badaniu *EXACTLE* podano tylko zmianę całkowitego wyniku, bez wartości SD (ani SE czy 95% CI), oraz wartość p dla różnicy zmian między grupami.

Kwestionariusz SGRQ służy do oceny HRQoL u pacjentów z chorobą obturacyjną płuc. Całkowity wynik SGRQ wskazuje wpływ choroby na ogólny stan zdrowia i jest wyrażony jako procent ogólnego osłabienia (100 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 0 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia). Średnia zmiana wyniku o 4 jednostki jest zmianą istotną klinicznie (MCID=4). Wyższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia. Szczegóły odnośnie do narzędzia przedstawiono w załączniku do AK wnioskodawcy.

W tabeli poniżej zebrano wyniki dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 36. Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ oraz poszczególnych jego domen; AAT vs PLA; badania *RAPID*.

Badanie	AAT			PLA			MD (95% CI)	
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)		
<b>SGRQ, wynik całkowity [punkty]</b>								
<i>RAPID</i>	93	44,3 (17,1)	1,4 (11,1)	87	42,4 (18,0)	2,2 (11,7)	-0,80 (-4,14; 2,54)* p = 0,6384*; -0,19†, p = 0,91^	
<i>EXACTLE</i>	38	41,9 (17,9)	1,48 (bd.)	39	46,1 (17,2)	2,37 (bd.)	-0,89 (-5,40; 3,62)**, p = 0,695^	
<b>SGRQ, wynik poszczególnych domen [punkty]</b>								
<i>RAPID</i>	objawy	93	46,5 (22,7)	-1,4 (16,7)	87	44,1 (24,8)	2,0 (20,1)	-3,40 (-8,82; 2,02)* p = 0,2187*; -1,11†, p = 0,67^
	aktywność	93	62,1 (18,6)	1,7 (12,4)	87	60,1 (21,4)	2,6 (13,5)	-0,90 (-4,69; 2,89)* p = 0,6420*; -0,16†, p = 0,94^
	Wpływ na funkcjonowanie psychospołeczne	93	33,6 (18,4)	2,1 (14,8)	87	31,4 (17,6)	1,8 (12,5)	0,30 (-3,69; 4,29)* p = 0,8829*; 0,74†, p = 0,72^

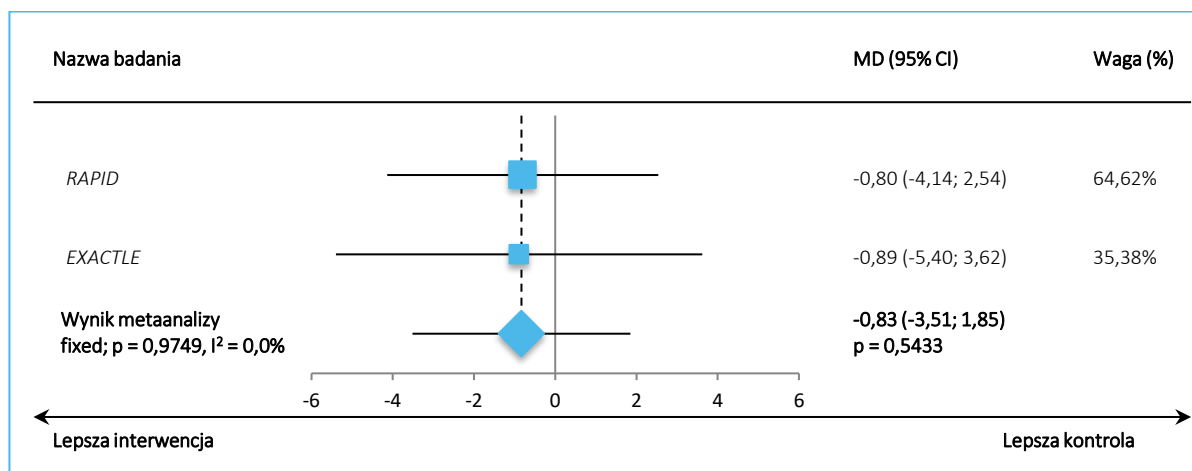
\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
 \*\* przedział ufności przeliczono z wartości p podanej przez autorów badania;  
 ^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów badania;  
 † wartość MD obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem czynników dopasowania (kraj, grupa leczenia, wartość początkowa);

W badaniu *RAPID* zaobserwowano pogorszenie całkowitego wyniku SGRQ w obu grupach, o 1,4 punktu w grupie AAT i 2,2 w grupie PLA. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, MD=-0,80 (95%CI: -4,14; 2,54), p=0,6384 (również w ocenie przedstawionej przez autorów badania, wykorzystującej dopasowanie względem czynników wyjściowych: MD=-0,19, p=0,91). Autorzy badania *EXACTLE* podali, że już

na początku obserwacji chorzy wykazywali znaczące upośledzenie jakości życia wg kwestionariusza SGQR. Na końcu badania (ostatni dostępny pomiar dla każdego pacjenta) średni całkowity wynik zwiększył się o 1,48 w grupie AAT i o 2,37 w grupie PLA, co oznacza pogorszenie stanu zdrowia. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie, MD=-0,89, p=0,695. W żadnym przypadku obserwowane zmiany oraz różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły minimalnego progu istotności klinicznej (zmiana o przynajmniej 4 punkty).

Również w ocenie zmian wyniku poszczególnych domen (badanie *RAPID*) raportowano pogorszenie (z wyjątkiem wyniku domeny oceniającej objawy w grupie AAT), ale również tutaj różnice zmian między grupami nie były istotne statystycznie.

Wykres zamieszczony poniżej przedstawia wynik metaanalizy danych dla oceny średniej zmiany całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ, na podstawie badań *RAPID* i *EXACTLE* – z uwagi na brak SD dla zmian w poszczególnych grupach w badaniu *EXACTLE* obliczenia przeprowadzono metodą odwrotnych wariancji. W metaanalizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między AAT a PLA w wielkości zmiany wyniku kwestionariusza SGRQ, MD=-0,83 (95%CI: -3,51; 1,85), p=0,5433. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p=0,9749).



Rysunek 7. Średnia roczna zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ – metaanaliza danych z badań *RAPID*, *EXACTLE* [źródło: wykres 10 AK wnioskodawcy]

W badaniu *RAPID-OLE* przedstawiono dodatkową ocenę stanu zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza oddechowego SGRQ w poszczególnych przedziałach czasowych: 1. dnia fazy RCT badania, w 24 mies. i 48 mies. Raportowano także wyniki średnich zmian wyniku w trakcie całego badania (RCT + faza rozszerzona) oraz w trakcie samej fazy rozszerzonej – wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 37. Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ oraz poszczególnych jego domen; ESG vs DSG; badanie *RAPID-OLE*.

Pomiar	ESG, średnia (SD), N = 76					DSG, średnia (SD), N = 64				
	1. dz.	24. mies.	48. mies.	średnia zmiana od 1. dn. do 48. Mies.	średnia zmiana od 24. mies. do 48. mies.	1. dzień	24. miesiąc	48. miesiąc	średnia zmiana od 1. dnia do 48. miesiąca	średnia zmiana od 24. miesiąca do 48. miesiąca
ocena objawów	48,5 (21,9)	47,0 (21,5)	53,2 (23,6)	5,14 (20,9)	6,60 (22,3)	44,3 (25,7)	45,6 (22,8)	45,0 (23,5)	0,83 (18,7)	0,73 (19,2)
ocena wpływu choroby	34,8 (18,3)	36,4 (20,4)	36,1 (19,6)	2,22 (17,6)	-0,22 (15,9)	30,8 (16,5)	32,1 (16,9)	34,3 (17,9)	2,91 (15,3)	1,63 (13,6)
ocena aktywności pacjenta	63,4 (17,6)	65,4 (20,5)	66,3 (20,4)	3,32 (15,8)	0,55 (14,1)	60,8 (20,8)	63,3 (20,2)	65,9 (20,6)	4,73 (14,7)	2,83 (14,0)
wynik ogólny	45,9 (16,7)	47,3 (18,2)	48,1 (18,5)	2,72 (15,2)	1,19 (13,6)	42,0 (17,0)	44,0 (16,9)	45,4 (17,0)	2,55 (12,8)	1,50 (12,1)

Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian stanu zdrowia ocenianego na podstawie kwestionariusza SGRQ pomiędzy grupami.



### • Stężenie AAT w surowicy

W przypadku niniejszego punktu końcowego nie określono wartości MCID (minimal clinically important difference) w populacji AATD tj. minimalnej klinicznie istotnej różnicy, co utrudnia interpretację i ocenę istotności wyników.

Ocenę stężenia AAT w surowicy pacjentów na początku badania i w trakcie zastosowanego leczenia przedstawiili autorzy próby *RAPID*. W badaniu wykonywano ocenę aktywności (*functional*) oraz ocenę ilościową (*antigenic*). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Średnia zmiana stężenia AAT w surowicy; AAT vs PLA; badanie *RAPID*.

Ocena	AAT, N = 93		PLA, N = 87		MD (95% CI)
	Średnia wartość początkowa (SD) [ $\mu$ M]	Średnia zmiana (SD) [ $\mu$ M]	Średnia wartość początkowa (SD) [ $\mu$ M]	Średnia zmiana (SD) [ $\mu$ M]	
Ilościowa ( <i>antigenic</i> )	6,38 (4,62)	10,12 (3,52)	5,94 (2,42)	-0,07 (1,32)	<b>10,19 (9,42; 10,96)*</b> <b>p &lt; 0,0001*</b> ; <b>10,05†, p = 0,02^</b>
Aktywności ( <i>functional</i> )	2,88 (3,65)	7,30 (2,50)	2,30 (1,34)	0,12 (0,96)	<b>7,18 (6,63; 7,73)*</b> <b>p &lt; 0,0001*</b> ; <b>7,18†, p = 0,02^</b>

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów badania;  
† na podstawie analizy *post-hoc*, wyniki testu t przedstawiony przez autorów badania.

U chorych otrzymujących AAT w badaniu *RAPID* stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie stężenia AAT, zarówno w ocenie ilościowej jak i aktywności, w porównaniu do grupy placebo,  $p < 0,0001$  ( $p = 0,02$  w ocenie badaczy) dla obu porównań. Średnia różnica zmian między grupami dla oceny ilościowej wyniosła 10,19 (95%CI: 9,42; 10,96)  $\mu$ M, a dla oceny aktywności 7,18 (95%CI: 6,63; 7,73)  $\mu$ M. Autorzy badania podali, że u chorych leczonych AAT w etapie z podwójnym zaślepieniem stężenie AAT w surowicy było wyższe u pacjentów z większą masą ciała i wyższym początkowym stężeniami AAT. Roczne tempo spadku gęstości płuc było odwrotnie proporcjonalne do uzyskiwanego stężenia AAT w surowicy,  $p = 0,03$  (nie przedstawiono wartości liczbowych).

W fazie rozszerzonej *RAPID-OLE* również raportowano wyniki oceny stężenia AAT w surowicy pacjentów. Średnie stężenie AAT utrzymywało się poniżej 11  $\mu$ M u pacjentów z obu grup przed rozpoczęciem leczenia i pierwszego dnia przystąpienia do badania, oraz w grupie pacjentów otrzymujących placebo w trakcie fazy RCT (do 24 mies.). Po przejściu chorych do fazy OLE, w grupie DSG (przypisanej wcześniej do PLA) średnie minimalne stężenie AAT wynosiło więcej niż 11  $\mu$ M we wszystkich kolejnych punktach czasowych (w mies. od 27. do 48.) – podobne stężenie utrzymywało się w grupie leczonej AAT w obu fazach badania (grupa ESG) od 3 mies. do 48 mies.

### Wyniki z badań obserwacyjnych z kohortą referencyjną

Kryteria włączenia do analizy spełniło 5 badań obserwacyjnych oceniających praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie kohort pacjentów leczonych i nieleczonych: Schouten 2021 (rejestr AIR, tj. Alpha-1 International Registry; uwzględniono również publikację przed-stawiającą opis rejestru AIR – Stockley 2007), Rahaghi 2020 (rejestr NHLBI, tj. National Heart, Lung and Blood Institute Registry of Patients with Severe Deficiency of  $\alpha$ 1-AT), Tonelli 2009, Vreim 1998 (rejestr NHLBI) i Seersholm 1997. Badania Rahaghi 2020 i Vreim 1998 przeprowadzono biorąc pod uwagę wyjściowo tę samą kohortę pacjentów, uwzględnionych w rejestrze NHLBI, jednak przy odmiennych założeniach metodologicznych, wobec czego w analizie własnej opisywane są jako 2 odrębne badania; wyniki tych badań uzyskano jednak w większości u tych samych chorych. Z uwagi na uwzględnienie wspomnianych badań opartych na rejestrze NHLBI do analizy włączono dodatkowo 3 publikacje opisujące metodykę tego rejestru oraz wyjściową charakterystykę badanej kohorty (Stoller 2003, McElvaney 1997, Schluchter 1994).

We wszystkich badaniach badane kohorty obejmowały chorych z ciężkim niedoborem AAT. W kohortach otrzymujących uzupełniające leczenie AAT stosowanym produktem leczniczym był wyłącznie (Rahaghi 2020, Vreim 1998, Seersholm 1997) lub najczęściej (Tonelli 2009) preparat Prolastin. W badaniu Schouten 2021 nie podano informacji o stosowanych produktach leczniczych. Autorzy podają, że zgodnie z rekomendacją towarzystw ATS/ERS (American Thoracic Society /European Respiratory Society) zaleca się cotygodniową terapię zastępczą AAT w dawce 60 mg/kg mc. u chorych na AATD ze stężeniem A1AT w surowicy poniżej przypuszczalnego poziomu ochronnego < 11  $\mu$ M i wartością należnej FEV1 w zakresie 30%-65%.

Ocena przeżycia lub śmiertelności stanowiła główny cel badań Rahaghi 2020 i Vreim 1998 (Vreim 1998 – razem z oceną FEV1), natomiast w badaniu Tonelli 2009 ten punkt końcowy oceniono dodatkowo. Ocena ubytku FEV1 była głównym celem badań Vreim 1998 (wraz z oceną przeżycia), Seersholm 1997 i Tonelli 2009. Celem badania

Schouten 2021 było ustalenie, czy długotrwała dożylna terapia zastępcza AAT zachowuje ubytek FEV1 w porównaniu z kohortami, w których taka terapia była niedostępna.

W analizowanych badaniach obserwacyjnych z kohortą referencyjną łącznie ocenie poddano 1959 osób z rozpoznaniem ciężkiego AATD, z czego 1124 chorych otrzymywało leczenie uzupełniające AAT, a 835 nie było poddawanych takiej terapii.

### **Śmiertelność**

Spśród trzech badań raportujących śmiertelność w kohortach chorych otrzymujących i nieotrzymujących terapię suplementacyjną AAT moc statystyczną wystarczającą do wiarygodnej oceny tego punktu końcowego wykazywały wyłącznie dwa badania przeprowadzone w oparciu o rejestr NHLBI: Rahaghi 2020 i Vreim 1998 (wyjściowa populacja rejestru: N=1129). Pierwotną analizę przeżycia, wg protokołu rejestru NHLBI, przeprowadzono w badaniu Vreim 1998. Przeprowadzone później, przez niezależny zespół badawczy badanie Rahaghi 2020 miało na celu pogłębienie analizy śmiertelności w podgrupach wg FEV1 (wg podziału na większą liczbę zakresów wartości tego parametru), z wykorzystaniem większej liczby pacjentów, przy zwiększonej mocy statystycznej.

W pierwotnie przeprowadzonej ocenie śmiertelności w badaniu Vreim 1998, w analizie uwzględniającej największą liczbę pacjentów (N=1123), obserwowanych w okresie od 3,5 do 7 lat, raportowanej wyłącznie z podziałem na podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości FEV1 < 50% i ≥ 50% wartości należytnej, stwierdzono istotnie statystycznie niższą śmiertelność wśród chorych leczonych AAT w porównaniu do chorych nieleczonych (p<0,001) w podgrupie pacjentów z FEV1 < 50% w.n., natomiast wynik porównania w podgrupie z FEV1 ≥ 50% w.n. nie był statystycznie istotny (p=0,41). W przeprowadzonej następnie analizie wieloczynnikowej (metoda podstawowa: czynnik leczenia jako współzmienna zależna od czasu), ograniczonej do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥6 mies. od włączenia do badania (N=1048), z kontrolą wpływu czynników zakłócających (m.in. płci i wieku), leczenie AATD (prowadzone w całym lub tylko w części 3,5–7-letniego okresu obserwacji) związane było z niższą śmiertelnością, niż nieleczenie, a różnica była istotna statystycznie; odpowiednio 14,7% vs 12,6%: HR=0,64 (95%CI: 0,43; 0,94), p=0,02. Istotnie statystycznie efekt kliniczny zastosowania terapii AAT w porównaniu do braku takiego leczenia, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, wykazano w podgrupie chorych z wyjściową wartością należytą FEV1 w zakresie 30-65% w.n., czyli w podgrupie w największym stopniu odpowiadającej kryteriom programu lekowego; śmiertelność 6,5% vs 31,3%: HR=0,21 (95%CI: 0,09; 0,50), p<0,001. Wniosek dotyczący korzystnego wpływu terapii AAT w postaci redukcji śmiertelności, zarówno w populacji ogółem, jak i, przy większej wielkości efektu, w podgrupie z FEV1 w zakresie 30-65% w.n., potwierdzono w kolejnej analizie, przeprowadzonej alternatywną metodą statystyczną (wieloczynnikowa analiza regresji, przy założeniu proporcjonalnych hazardów; czynnik leczenia niezależny od czasu; N=1048), z kontrolą tych samych zmiennych zakłócających, jak w podejściu podstawowym; odpowiednio HR=0,64 (0,43; 0,94), p=0,02 oraz HR=0,21 (0,09; 0,50), p<0,001.

W badaniu Rahaghi 2020 potwierdzono, że w całej populacji rejestru NHLBI, dla której było możliwe ustalenie wyjściowych wartości FEV1 (N=1126), stosowanie leczenia uzupełniającego AAT związane jest z istotną statystycznie redukcją śmiertelności; p<0,0001. Statystycznie istotną redukcję śmiertelności w związku z leczeniem uzupełniającym, w porównaniu do braku takiego leczenia, wykazano w odniesieniu do wszystkich podgrup z wyjściowym FEV1 w zakresie od 10% do 60% wartości należytnej; wartości HR dla poszczególnych decyli w podanym przedziale FEV1% w.n. kształtowały się w zakresie od 0,46 do 0,72, wskazując na redukcję ryzyka zgonu w zakresie 28–54%. W odniesieniu do podgrup odpowiadających populacji docelowej programu, tj. z FEV1 w zakresie 30–70% w.n., w trzech podgrupach, z FEV1 30–40%, 40–50% i 50–60% w.n., redukcja śmiertelności związana z leczeniem była zbliżona (o 53-54%) i istotna statystycznie; odpowiednio HR=0,46 (95%CI: 0,32; 0,65), p<0,001; HR=0,47 (95%CI: 0,26; 0,82), p=0,008 i HR=0,46 (95%CI: 0,20; 0,99), p=0,047.

W badaniu Tonelli 2009 śmiertelność 5-letnia wynosiła 4% w grupie leczonej i 2,5% w grupie nieleczonej, a różnica nie była istotna statystycznie (p=0,581; analiza z korektą wpływu czynników zakłócających). Według autorów badania uwzględniona próba była zbyt mała (N=124 vs 40, łączna liczba zdarzeń 9), a okres obserwacji zbyt krótki, by zapewnić moc statystyczną wystarczającą do wykrycia różnic w śmiertelności pomiędzy grupami.

### **Natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)**

W badaniu Vreim 1998 wyróżniono dwie podgrupy pacjentów odpowiadające wymaganiom programu lekowego – z FEV1 średnio 35-49% lub 30-64% w.n. i w obu potwierdzono istotne zmniejszenie średniego spadku wartości FEV1 w związku z leczeniem AAT, odpowiednio -66,4 ml/rok vs -93,2 ml/rok, MD=26,8 (95%CI: 2,8; 50,9) ml/rok, p=0,03 oraz MD=18 (95%CI: 2; 34), p=0,03. Zbliżony trend, choć niepotwierdzony analizą statystyczną, odnotowano w podgrupie chorych ze średnim %FEV1 35-49% w wariancie analizy w populacji zawężonej do pacjentów z ciągłym, co najmniej rocznym okresem leczenia lub nieleczenia AAT; -74 ml/rok vs -94 ml/rok, MD=20 ml/rok. Autorzy badania Vreim 1998 wykonali ponadto analizę w dodatkowym wariancie, w którym

czynnikiem dopasowania zamiast średniego należnego FEV1 z okresu obserwacji, były średnie wartości wyjściowe tego parametru (zależność pomiędzy leczeniem uzupełniającym a wyjściowym %FEV1 była bliska progu istotności statystycznej,  $p=0,06$ ). Uzyskany wynik potwierdził efekt terapii AAT w porównaniu do braku tego leczenia w podgrupie chorych z wyjściowym %FEV1 35-49%; MD=22 ml/rok,  $p=0,04$ . Podobnie w badaniu Seersholm 1997, w podgrupie chorych z wyjściową FEV1 w zakresie 31–65% średni roczny ubytek FEV1 w kohorcie leczonej AAT był istotnie mniejszy, niż w nieleczonej; -61,8 ml/rok vs -82,8 ml/rok, MD=21,0 ml/rok,  $p=0,04$  w próbie Seersholm 1997. Natomiast w badaniu Tonelli 2009, w podgrupie chorych z wyjściową FEV1 w zakresie 30–65% pacjenci leczeni AAT wykazywali poprawę FEV1 w okresie obserwacji, a pacjenci nieleczeni – ubytek FEV1; 11,8 ml/rok vs -51,92 ml/rok, MD=63,8 ml/rok,  $p=0,034$  (analiza po wykluczeniu 1 chorego z odstającymi danymi w grupie AAT). Istotną korzyść z suplementacji AAT, również w postaci odwrócenia kierunku zmian FEV1, obserwowano w tym badaniu także w szerszej podgrupie chorych, z wyjściową FEV1 < 50% w.n.; 38,30 ml/rok vs -86,73 ml/rok, MD=125,03 ml/rok,  $p=0,03$ . W badaniu Schouten 2021 zmiany FEV1 w grupie otrzymującej terapię AAT w porównaniu do nieleczonych chorych były nieznamiennie statystycznie ( $p=0,67$  oraz  $p=0,71$ , odpowiednio dla oceny zmiany FEV1 w ml/rok oraz w % należnej wartości/rok).

Szczegółowy opis badań i wyników zamieszczono w Rozdziale 7 AK wnioskodawcy.

### **Wyniki z badań obserwacyjnych typu pre/post**

Badanie Barros-Tizón 2012, w którym zastosowano produkt Trypsone przeprowadzono w celu (cel główny) oceny wpływu ciągłej terapii uzupełniającej AAT na zmianę częstości zaostrzeń POChP. Jako cele dodatkowe określono ocenę związku leczenia uzupełniającego z poprawą czynności oddechowej (FEV1), ocenę bezpieczeństwa terapii AAT oraz potencjalnej redukcji kosztów hospitalizacji związanych z zaostrzeniami POChP; raportowano także wyniki oceny zmian w badaniach laboratoryjnych (w tym stężenie AAT w surowicy). Celem badania Wencker 2001, w którym zastosowano produkt Prolastin, było natomiast porównanie progresji rozedmy płuc (poprzez ocenę ubytku wartości FEV1) w okresach przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia AAT. W analizowanych badaniach obserwacyjnych typu pre/post łącznie oceniono poddano 223 chorych z rozpoznaniem ciężkiego AATD.

### ***Zaostrzenia POChP***

Oceny związku leczenia uzupełniającego AAT ze zmianą częstości zaostrzeń POChP dokonano w badaniu Barros-Tizón 2012 – i był to główny cel tego badania. Wyróżniono 2 rodzaje zaostrzeń: ciężkie ang. (severe) – wymagające hospitalizacji oraz łagodne/nie-ciężkie (ang. mild/non-severe) – pozostałe przypadki zaostrzeń, nie wymagające leczenia szpitalnego.

Średnia liczba zaostrzeń choroby na 1 pacjenta w całej populacji badania Barros-Tizón 2012 była istotnie statystycznie mniejsza w trakcie 18 miesięcy terapii AAT w porównaniu do tej liczby w 18-mies. okresie przed rozpoczęciem terapii, odpowiednio 1,0 vs 1,2,  $p<0,01$ . Leczenie uzupełniające skutkowało zmniejszeniem częstości zaostrzeń średnio o 2,4 przypadku na każdych 10 chorych, MD=-2,4 (95%CI: -5,6; -0,7), zatem, aby uniknąć 1 zaostrzenia w ciągu roku terapii leczeniu należałoby poddać 3 chorych. Zmniejszeniu po rozpoczęciu terapii AAT uległa także liczba ciężkich zaostrzeń, zmiana ta nie była jednak istotna statystycznie (nie podano danych liczbowych). Także odsetek chorych, u których doszło do  $\geq 1$  zaostrzenia choroby był istotnie mniejszy w trakcie 18 miesięcy stosowania AAT niż podczas 18 miesięcy poprzedzających leczenie, odpowiednio 44,1% vs 59,1%,  $p<0,005$ .

### ***Natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)***

Wpływ terapii AAT na zmiany w zakresie wartości FEV1 u chorych z ciężkim AATD oceniono w obu badaniach; przy czym tylko w badaniu Wencker 2001 ocena tego parametru stanowiła zasadniczy cel badania.

Porównując ubytek FEV1 w okresie przed i po rozpoczęciu stosowania AAT, wykazano istotny statystycznie wpływ terapii uzupełniającej na ograniczanie ubytku wartości FEV1 – średnia zmiana wartości tego parametru w trakcie stosowania AAT wynosiła w porównaniu do okresu poprzedzającego rozpoczęcie leczenia wynosiła -30 ml/1,5 roku vs -100 ml/1,5 roku (MD=70 ml/1,5 roku;  $p<0,05$ ) w badaniu Barros-Tizón 2012 oraz -34,3 ml/rok vs -49,2 ml/rok (MD=14,9 ml/rok;  $p=0,019$ ) w badaniu Wencker 2001.

### ***Stężenie AAT w surowicy***

Terapia uzupełniająca spowodowała istotny statystycznie wzrost AAT w surowicy pacjentów, zarówno w całej populacji badania, jak i w podgrupie chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia; średnie stężenia AAT po vs przed rozpoczęciem leczenia w wymienionych grupach wyniosły, odpowiednio, 60,5 mg/dl vs 22,4 mg/dl (MD=38,1 mg/dl;  $p<0,001$ ) oraz 61,1 vs 23,2 mg/dl (MD=37,9 mg/dl;  $p<0,001$ ) (Barros-Tizón 2012).

### **Zużycie zasobów opieki medycznej**

Ocenę przeciętnej liczby dni hospitalizacji w okresie przed rozpoczęciem (18 mies.) oraz po rozpoczęciu terapii AAT (18 mies.) podjęto w badaniu Barros-Tizón 2012. Wskaźniki te posłużyły autorom badania za podstawę szacowania kosztów opieki medycznej w okresie przed i po rozpoczęciu leczenia AAT, nie przeprowadzono natomiast statystycznego porównania ryzyka hospitalizacji w okresie leczenia względem okresu nieleczenia.

W populacji „ogółem” badania Barros-Tizón 2012 średnia liczba dni hospitalizacji wyniosła 3,9 w okresie przed rozpoczęciem leczenia AAT i 3,0 – w okresie prowadzenia terapii suplementacyjnej. W subpopulacji chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego, liczby te wynosiły, odpowiednio, 6,7 i 4,6 dni.

Po rozpoczęciu leczenia AAT częstość stosowania dodatkowych leków była liczbowo niższa niż w okresie nieleczenia (ogółem 262 vs 303), różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. W porównaniach pomiędzy okresem leczenia, względem okresu poprzedzającego leczenie uzupełniające AAT, stwierdzono statystycznie istotne ograniczenie liczby terapii antybiotykami stosowanymi systemowo; odpowiednio 13 vs 28;  $p < 0,05$ .

Szczegółowy opis badań i wyników zamieszczono w Rozdziale 8 AK wnioskodawcy.

### **Respreeza versus Prolastin – badanie z randomizacją (badanie biorównoważności)**

Ponieważ porównawczą ocenę efektywności klinicznej leczenia uzupełniającego wrodzony niedobór alfa1 antytrypsyny ze względu na rzadkość schorzenia i ograniczone dowody kliniczne rozszerzono ogólnie na ludzkie osoczopochodne preparaty, w analizie wnioskodawcy uwzględniono także porównawczą ocenę produktu Respreeza z innymi ludzkimi preparatami AAT. Do analizy włączono jedno wielośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i aktywną kontrolą, porównujące ludzkie produkty osoczopochodne AAT: Respreeza i Prolastin u 44 chorych z ciężkim, wrodzonym niedoborem AAT i cechami rozedmy płuc: *Stocks 2006*. Głównym celem była analiza biorównoważności preparatów poprzez ocenę średniego stężenia alfa1-antytrypsyny (AAT) w surowicy w stanie stacjonarnym pomiędzy 7. a 11. tygodniem od momentu rozpoczęcia fazy z podwójnym zaślepieniem. Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali w ramach fazy otwartej produkt Respreeza przez 14 tygodni. Po zakończeniu leczenia w otwartej fazie badania następowała 6-mies. obserwacja w kierunku ewentualnych transmisji wirusowych.

W badaniu potwierdzono biorównoważność obu stosowanych preparatów AAT. Dolna wartość 90% CI dla różnicy średniego stężenia AAT w stanie stacjonarnym w okresie 7-11 tygodnia próby wyniosła  $-2,77 \mu\text{M}$ , a więc spełniła zakładane kryterium ( $> -3 \mu\text{M}$ ). Wykazano, że podczas stosowania produktu Respreeza utrzymuje się stężenie ochronne AAT, które średnio wyniosło  $17,7 \mu\text{M}$  (90%CI: 16,9; 18,5). Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy preparatami w stężeniu AAT w płynie wyścielającym nabłonek oddechowy. Aktywność AAT utrzymywała się na stabilnym poziomie w łącznym okresie obserwacji.

#### **4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii przedstawiono w badaniach RAPID i EXACTLE. W próbie Dirksen 1999 podano, że nie zaobserwowano żadnych AEs w trakcie terapii AAT lub PLA. Dodatkowo, w publikacji Greulich 2018 przedstawiono informacje o bezpieczeństwie stosowania dwóch alternatywnych schematów terapii AAT w populacji chorych z badań RAPID oraz RAPID-OLE. W pierwszej kolejności starano się ocenić bezpieczeństwo stosowania preparatu Respreeza, który otrzymywali pacjenci uczestniczący w badaniach RAPID/RAPID-OLE – wyniki pozostałych badań oraz metaanaliz badania RAPID z pozostałymi badaniami podano orientacyjnie, jako reprezentujące ogólnie bezpieczeństwo grupy preparatów stosowanych w leczeniu uzupełniającym AAT i stanowiące odniesienie dla wyników preparatu Respreeza. Bezpieczeństwo preparatów osoczopochodnych w dużej mierze może zależeć od procesu technologicznego wykorzystanego w produkcji (oczyszczanie osocza, filtrowanie, pasteryzacja, kontrola obecności patogenów), który jest inny w przypadku indywidualnych producentów, dlatego istotne jest wyszczególnienie bezpieczeństwa ocenianego preparatu.

#### **Zdarzenia niepożądane ogółem**

W tabeli poniżej zebrano informacje o ryzyku pojawienia się zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących terapię AAT oraz chorych otrzymujących placebo.

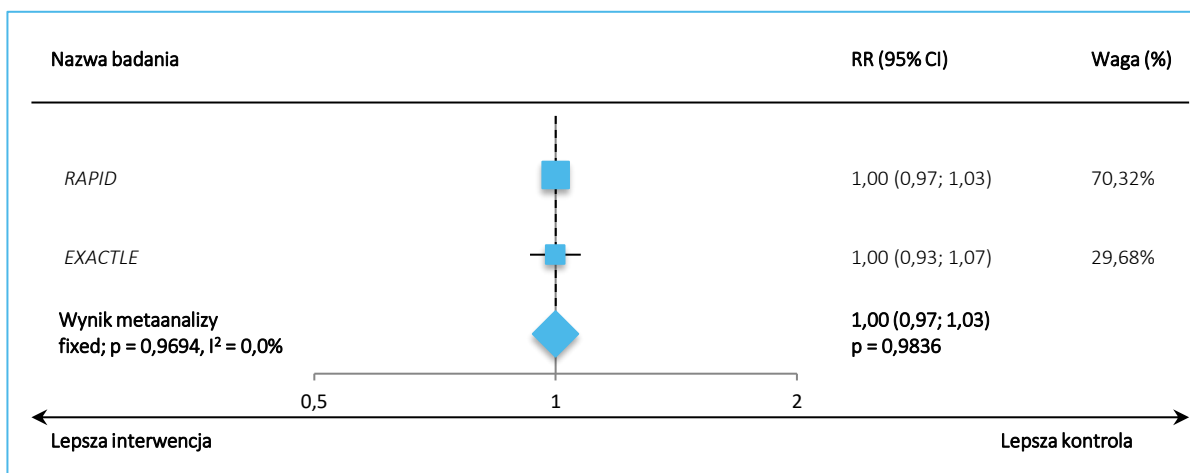
Tabela 39. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, AAT vs PLA, badania *RAPID* oraz *EXACTLE*.

Badanie	AAT			PLA			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)		
<i>RAPID</i>	93	92 (99%)	1298 (7,58)	87	86 (99%)	1068† (7,23)	1,00 (0,97; 1,03) p = 0,9622	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9622
<i>EXACTLE</i>	38	37 (97%)*	bd.	39	38 (97%)*	bd.	1,00 (0,93; 1,07) p = 0,9852	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9852

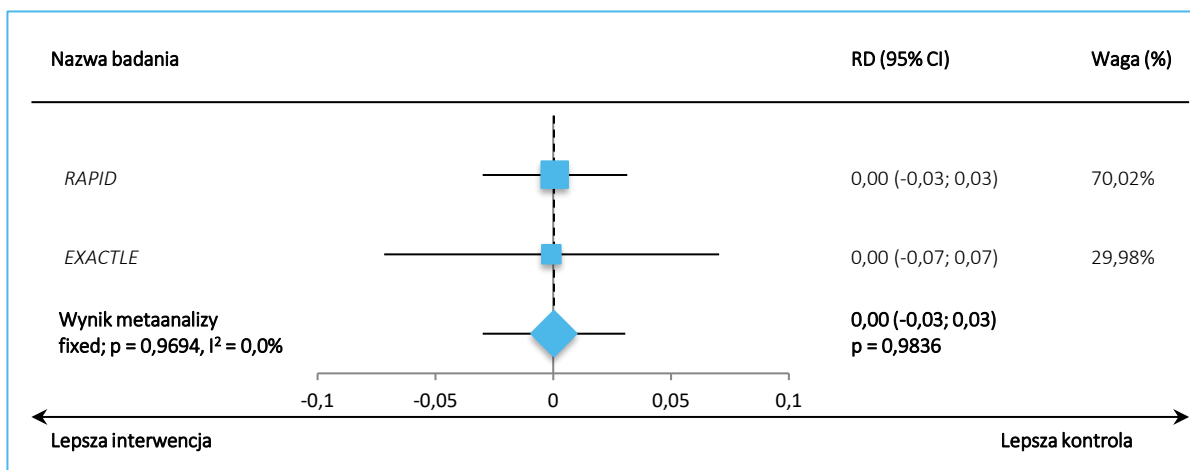
\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
† jedno TEAE (atak pan ki) nie zostało skalsyfikowane pod względem stopnia nasilenia

W badaniu *RAPID* przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u niemal wszystkich ocenianych chorych (99%) w obu analizowanych grupach – nie stwierdzono przy tym różnic ogółem w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami: p=0,922. Podobne obserwacje poczyniono w badaniu *EXACTLE*, gdzie częstość występowania AEs wyniosła 97% w obu grupach (p=0,9852).

Przeprowadzono metaanalizę danych z obu badań, której wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Rysunek 8. Ryzyko względne wystąpienia przynajmniej 1 AEs – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* [źródło: wykres 11 AK wnioskodawcy]

Wynik metaanalizy wskazywał na takie samo ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas terapii uzupełniającej AAT, jak podczas podawania placebo: RR=1,00 (95%CI: 0,97; 1,03), p=0,9836. Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności ocenianych badań (p=0,9694). Dodatkowo, na wykresie poniżej zaprezentowano również wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia ocenianego zdarzenia.

Rysunek 9. Różnica ryzyka wystąpienia przynajmniej 1 AEs – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* [źródło: wykres 12 AK wnioskodawcy]

### Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs)

Informacje odnośnie do zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAEs, ang. *treatment related adverse events*) odnaleziono w badaniach *RAPID* oraz *EXACTLE*. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia tych zdarzeń podsumowano w tabeli poniżej.

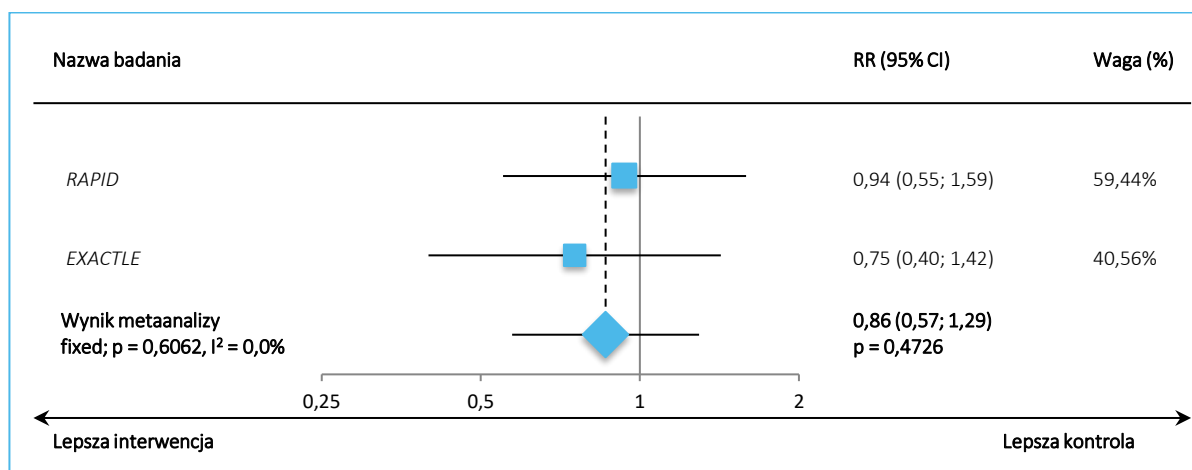
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano TRAEs, AAT vs PLA, badania *RAPID* oraz *EXACTLE*.

Badanie	AAT			PLA			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)		
<i>RAPID</i>	93	21 (23%)	91 (0,53)	87	21 (24%)	50 (0,34)	0,94 (0,55; 1,59) p = 0,8050	-0,02 (-0,14; 0,11) p = 0,8051
<i>EXACTLE</i>	38	11* (28,9%)	14 (0,004†)	39	15* (38,5%)	35 (0,009†)	0,75 (0,40; 1,42) p = 0,3819	-0,10 (-0,31; 0,11) p = 0,3746

† częstość w przeliczeniu na wlew

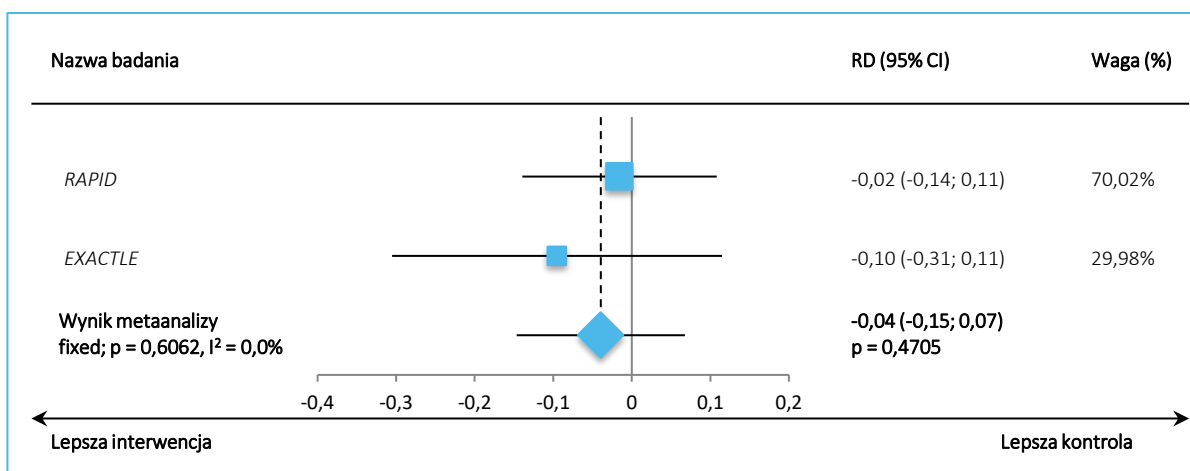
Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem preparatem Respreeza wystąpiły u około 23-24% chorych z obu grup badania *RAPID*, i nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi: RR=0,94 (95%CI: 0,55; 1,59), p=0,8050. W badaniu *EXACTLE* odsetek zdarzeń uznanych za związane z leczeniem preparatem Prolastin był nieco wyższy i wynosił około 30% w grupie otrzymującej AAT oraz 39% w grupie kontrolnej, ale również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami RR=0,75 (95%CI: 0,40; 1,42), p=0,3819.

Przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia TRAEs, wykorzystując dane z obu analizowanych badań – jej wyniki podsumowano na wykresie poniżej.



Rysunek 10. Ryzyko względne wystąpienia TRAEs – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* [źródło: wykres 13 AK wnioskodawcy]

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostałyby uznane za związane z leczeniem nie różniło się istotnie pomiędzy grupami otrzymujących AAT oraz PLA: RR=0,86 (95%CI: 0,57; 1,29), p=0,4726. W ramach metaanalizy nie stwierdzono istotnej (p=0,6062) heterogeniczności analizowanych badań, więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych. Dodatkowo, na wykresie poniżej podsumowano również wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia TRAEs pomiędzy grupami AAT oraz PLA.



Rysunek 11. Różnica ryzyka wystąpienia TRAEs – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* [źródło: wykres 14 AK wnioskodawcy]

### AEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu

Informacje o ryzyku zakończenia badania w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych odnaleziono w badaniach *RAPID* oraz *EXACTLE*. Zostały podsumowane w tabeli poniżej.

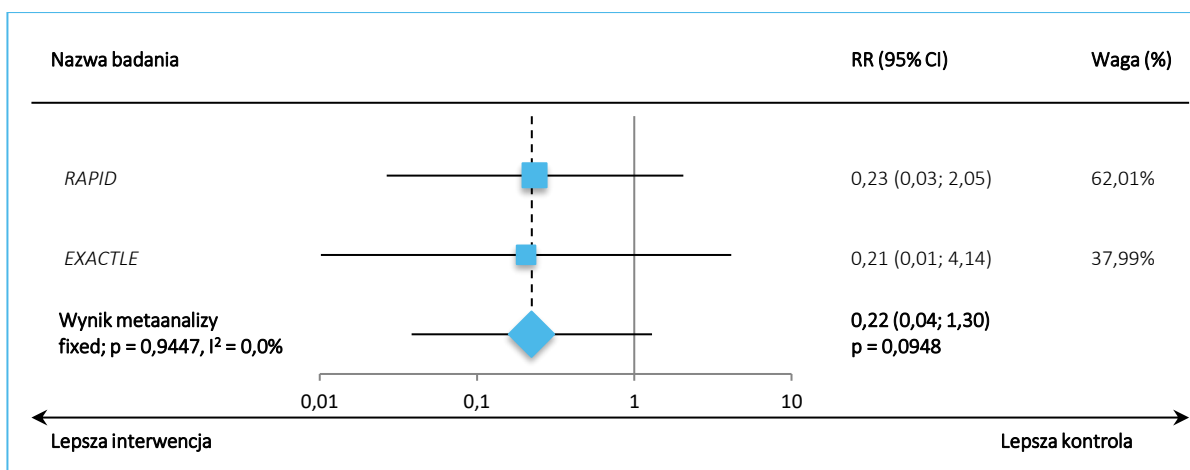
Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano AEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu, AAT vs PLA, badania *RAPID* oraz *EXACTLE*.

Badanie	AAT			PLA			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)		
<i>RAPID</i>	93	1 (1%)	1 (0,01)	87	4 (5%)	10 (0,07)	0,23 (0,03; 2,05) p = 0,1898	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1567
<i>EXACTLE</i>	38	0 (0%)	bd.	39	2 (5,1%)	bd.	0,21 (0,01; 4,14) p = 0,3014	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2254

Zdarzenia zakończenia udziału w badaniu w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych nie były częste w grupie otrzymującej preparat Respreeza w badaniu *RAPID*: 1 (1%) przypadek w porównaniu do 4 (5%) w grupie PLA: obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, RR=0,23 (95%CI: 0,03; 2,05), p=0,1898. W badaniu *RAPID* podano dodatkowo, że po jednym (1%) zdarzeniu w każdej z grupy uznano za związane z leczeniem.

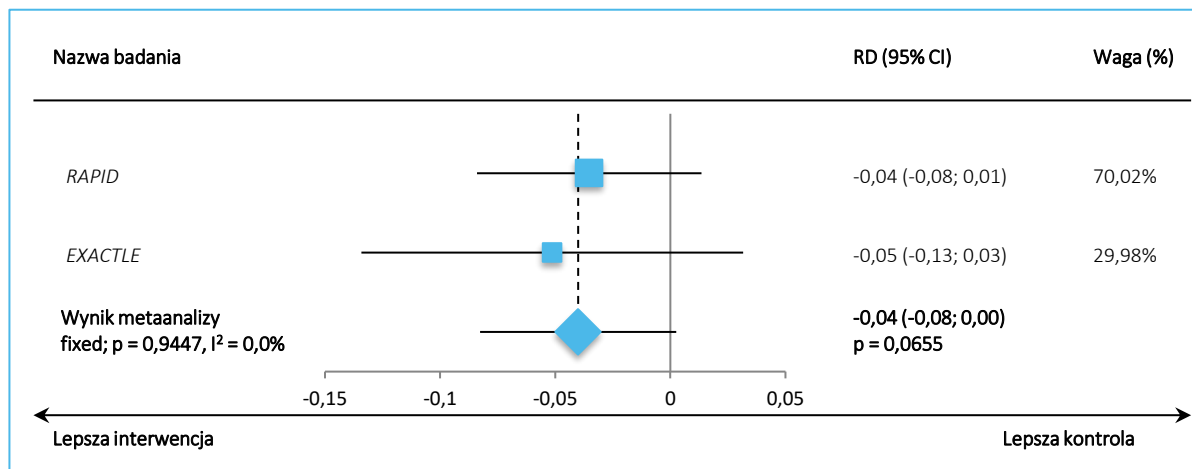
Podobnie w badaniu *EXACTLE*, liczba osób z AEs prowadzącymi do zakończenia udziału w badaniu była niewielka w analizowanych grupach (0% vs 5,1%) i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi, RR=0,21 (95%CI: 0,01; 4,14), p=0,3014.

Wyniki metaanalizy danych z obu badań podsumowano na wykresie poniżej.



Rysunek 12. Ryzyko względne wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia udziału w badaniu – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* [źródło: wykres 15 AK wnioskodawcy]

W ramach metaanalizy nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia konieczności zakończenia badania w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami: RR=0,22 (95%CI: 0,04; 1,30), p=0,0948. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności (p=0,9447).



Rysunek 13. Różnica ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia udziału w badaniu – metaanaliza danych z badań RAPID oraz EXACTLE [źródło: wykres 16 AK wnioskodawcy]

### Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane

Informacje o częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) w badaniach RAPID oraz EXACTLE podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano SAEs, AAT vs PLA, badania RAPID oraz EXACTLE.

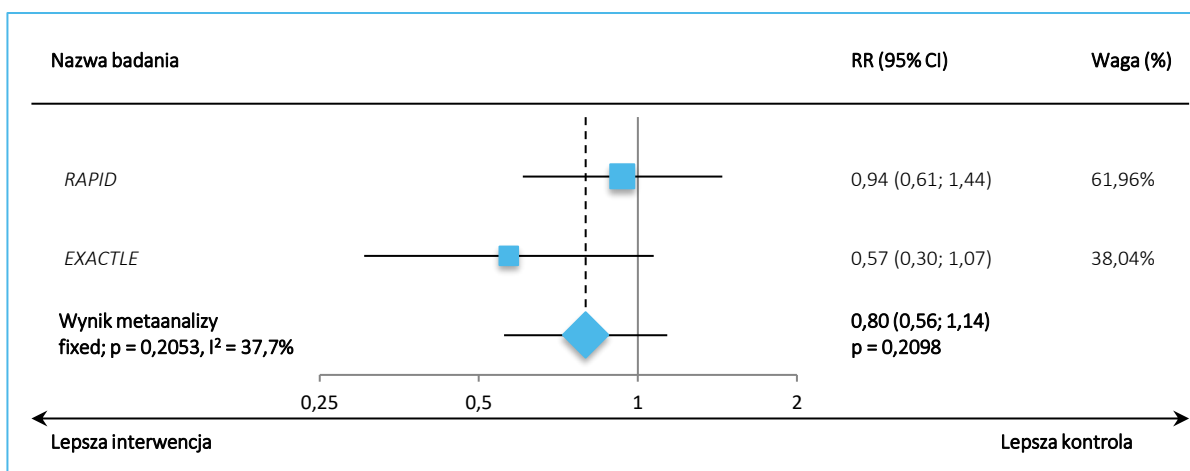
Badanie	AAT			PLA			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)		
RAPID	93	28 (30%)	57 (0,33)	87	28 (32%)	45 (0,30)	0,94 (0,61; 1,44) p = 0,7636	-0,02 (-0,16; 0,11) p = 0,7637
EXACTLE	38	10 (26,3%)	28 (bd.)	39	18 (46,2%)	40 (bd.)	0,57 (0,30; 1,07) p = 0,0809	-0,20 (-0,41; 0,01) p = 0,0640

W badaniu RAPID stwierdzono 57 ciężkich AEs u 28 (30%) chorych z grupy AAT (preparat Respreeza), w porównaniu do 45 takich zdarzeń u 28 (32%) chorych z grupy PLA, w tym po jednym (1%) w każdej z grup uznano za związane z leczeniem. Nie stwierdzono, by obserwowane pomiędzy grupami częstości występowania SAEs były istotne statystycznie: RR=0,94 (95%CI: 0,61; 1,44), p=0,7636.

Z kolei w badaniu EXACTLE SAEs wystąpiły u 10 (26,3%) chorych (łącznie 28 zdarzeń) z grupy AAT (preparat Prolastin) i 18 (46,2%) pacjentów z grupy PLA (40 zdarzeń). W każdej z grup jedno SAEs było uznane za związane z leczeniem u 1 (3%) chorego – w grupie AAT była to łuszczyca, a w PLA – zatorowość płucna. Podobnie jak w badaniu RAPID, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia SAEs: RR=0,57 (95%CI: 0,30; 1,07), p=0,0809.

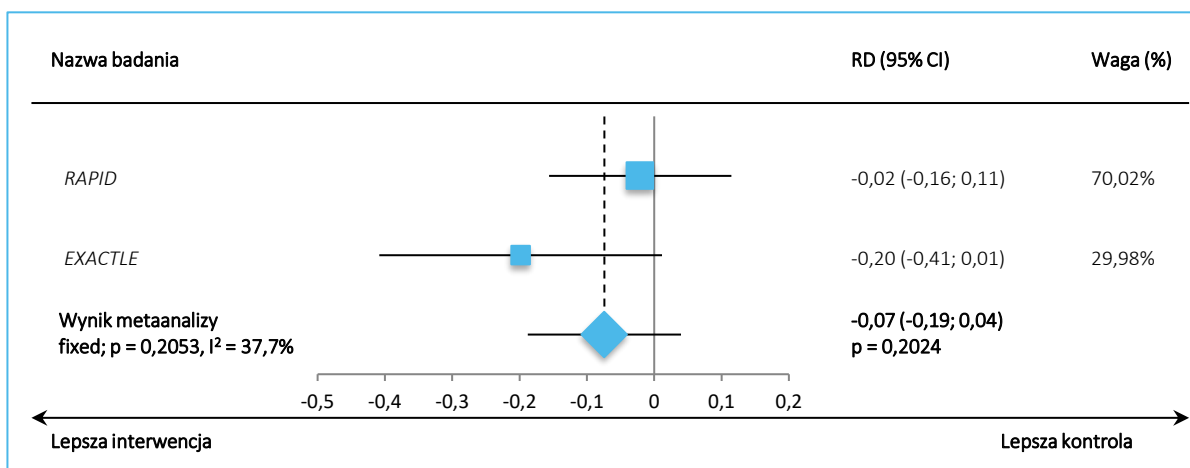
Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę ryzyka wystąpienia SAEs w grupie AAT w porównaniu do PLA.





Rysunek 14. Ryzyko względne wystąpienia SAEs – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* [źródło: wykres 17 AK wnioskodawcy]

Metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* wskazywała na podobne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach: RR=0,80 (95%CI: 0,56; 1,14), p=0,2098, co potwierdzało obserwacje wynikające z obu badań. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność (p=0,2053) analizowanych danych, w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych. Dodatkowo, na wykresie poniżej podsumowano wynik metaanalizy dla oceny różnicy ryzyka wystąpienia SAEs pomiędzy ocenianymi grupami.



Rysunek 15. Różnica ryzyka wystąpienia SAEs – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* [źródło: wykres 18 AK wnioskodawcy]

## Zgony

Informacje odnośnie do ryzyka zgonu przedstawiono w badaniu *RAPID* i zostały one podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano zgon, AAT vs PLA, badanie *RAPID*.

Badanie	AAT, N = 93	PLA, N = 87	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)		
<i>RAPID</i>	1 (1,1%*)	3 (3,4%*)	0,31 (0,03; 2,94) p = 0,3088	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,2872

W badaniu *RAPID* odnotowano 4 zgony: 1 (1,1%) w grupie AAT (niewydolność oddechowa) i 3 (3,4%) w grupie PLA (sepsa, zapalenie płuc, przerzutowy rak piersi). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku zgonu pomiędzy analizowanymi grupami: RR=0,31 (95%CI: 0,03; 2,94), p=0,3088.

## Pozostałe zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu *RAPID*

Autorzy badania *RAPID* przedstawili dane na temat częstości poszczególnych AEs. Za zdarzenie niepożądane uznawano jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie medyczne w trakcie badania, które następnie było oceniane przez

badaczy za niezwiązane lub związane ze stosowanym leczeniem. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania *RAPID* zawiera tabela poniżej.

Tabela 44. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AAT vs PLA; badanie *RAPID*.

AEs	AAT, N = 93		PLA, N = 87		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	Liczba zdarzeń, n (roczna częstość)	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	Liczba zdarzeń, n (roczna częstość)		
TEAEs o nasileniu łagodnym	13 (14%)	780 (4,56)	16 (18%)	666 (4,51)	0,76 (0,39; 1,49) p = 0,4229	-0,04 (-0,15; 0,06) p = 0,4219
TEAEs umiarkowane	54 (58%)	447 (2,61)	43 (49%)	343 (2,32)	1,17 (0,89; 1,54) p = 0,2490	0,09 (-0,06; 0,23) p = 0,2437
TEAEs poważne (severe)	25 (27%)	71 (0,41)	27 (31%)	58 (0,39)	0,87 (0,55; 1,37) p = 0,5394	-0,04 (-0,17; 0,09) p = 0,5392
TEAEs w czasie pierwszych 24h	78 (84%)	373 (2,18)	78 (90%)	328 (2,22)	0,94 (0,83; 1,05) p = 0,2523	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2493
TEAES związane z leczeniem w czasie pierwszych 24h	15 (16%)	51 (0,30)	18 (21%)	35 (0,24)	0,78 (0,42; 1,45) p = 0,4310	-0,05 (-0,16; 0,07) p = 0,4301
Reakcje w miejscu iniekcji	86 (92%)	702 (4,10)	83 (95%)	560 (3,79)	0,97 (0,90; 1,04) p = 0,4094	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4079
• w czasie pierwszych 72h	85 (91%)	677 (3,96)	83 (95%)	549 (3,72)	0,96 (0,89; 1,04) p = 0,2785	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2757
• związane z leczeniem	21 (23%)	91 (0,53)	21 (24%)	50 (0,34)	0,94 (0,55; 1,59) p = 0,8050	-0,02 (-0,14; 0,11) p = 0,8051
Zakażenia i zarażenia	77 (83%)	334 (1,95)	76 (87%)	369 (2,50)	0,95 (0,84; 1,07) p = 0,3904	-0,05 (-0,15; 0,06) p = 0,3889
Zapalenie oskrzeli	12 (13%)	26 (0,15)	11 (13%)	16 (0,11)	1,02 (0,48; 2,19) p = 0,9584	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9584
Grypa	14 (15%)	14 (0,08)	10 (11%)	12 (0,08)	1,31 (0,61; 2,79) p = 0,4849	0,04 (-0,06; 0,13) p = 0,4804
Zapalenie nosa i gardła	30 (32%)	53 (0,31)	26 (30%)	58 (0,39)	1,08 (0,70; 1,67) p = 0,7314	0,02 (-0,11; 0,16) p = 0,7308
Zapalenie płuc	11 (12%)	15 (0,09)	12 (14%)	25 (0,17)	0,86 (0,40; 1,84) p = 0,6934	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,6936
Zapalenie zatok	12 (13%)	17 (0,10)	10 (11%)	18 (0,12)	1,12 (0,51; 2,47) p = 0,7733	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7726
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (15%)	26 (0,15)	14 (16%)	25 (0,17)	0,94 (0,47; 1,85) p = 0,8477	-0,01 (-0,12; 0,10) p = 0,8478
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	18 (19%)	88 (0,51)	17 (20%)	72 (0,49)	0,99 (0,55; 1,80) p = 0,9749	0,00 (-0,12; 0,11) p = 0,9749
Zakażenia wirusowe <sup>A</sup>	3 (3%)	5 (0,03)	4 (5%)	6 (0,04)	0,70 (0,16; 3,05) p = 0,6361	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6359
Zaburzenia oddychania	63 (68%)	249 (1,45)	49 (56%)	127 (0,86)	1,20 (0,95; 1,52) p = 0,1191	0,11 (-0,03; 0,26) p = 0,1125
POCHP	30 (32%)	107 (0,63)	20 (23%)	53 (0,36)	1,40 (0,86; 2,28) p = 0,1705	0,09 (-0,04; 0,22) p = 0,1615
Kaszel	20 (22%)	31 (0,18)	7 (8%)	7 (0,05)	<b>2,67 (1,19; 6,01)</b> p = 0,0173	<b>0,13 (0,03; 0,24)</b> NNH = 8 (5; 30) p = 0,0091
Duszności	17 (18%)	29 (0,17)	10 (11%)	11 (0,07)	1,59 (0,77; 3,28) p = 0,2093	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,1978
Ból gardła	22 (24%)	36 (0,21)	10 (11%)	13 (0,09)	<b>2,06 (1,03; 4,09)</b> p = 0,0398	<b>0,12 (0,01; 0,23)</b> NNH = 9 (5; 82) p = 0,0292
Zaburzenia żołądka i jelit	46 (49%)	104 (0,61)	47 (54%)	92 (0,62)	0,92 (0,69; 1,21) p = 0,5405	-0,05 (-0,19; 0,10) p = 0,5402
Nudności	15 (16%)	23 (0,13)	8 (9%)	11 (0,07)	1,75 (0,78; 3,93) p = 0,1722	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1582
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	48 (52%)	144 (0,84)	42 (48%)	101 (0,68)	1,07 (0,80; 1,43) p = 0,6551	0,03 (-0,11; 0,18) p = 0,6544
Pogorszenie stanu pacjenta	20 (22%)	62 (0,36)	14 (16%)	41 (0,28)	1,34 (0,72; 2,48) p = 0,3572	0,05 (-0,06; 0,17) p = 0,3509
Zmęczenie	8 (9%)	14 (0,08)	10 (11%)	12 (0,08)	0,75 (0,31; 1,81) p = 0,5198	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,5194

AEs	AAT, N = 93		PLA, N = 87		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	Liczba zdarzeń, n (roczna częstość)	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	Liczba zdarzeń, n (roczna częstość)		
Gorączka	13 (14%)	15 (0,09)	6 (7%)	8 (0,05)	2,03 (0,81; 5,10) p = 0,1332	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1161
Zaburzenia układu nerwowego	46 (49%)	194 (1,13)	43 (49%)	134 (0,91)	1,00 (0,74; 1,34) p = 0,9960	0,00 (-0,15; 0,15) p = 0,9960
Ból głowy	37 (40%)	98 (0,57)	33 (38%)	105 (0,71)	1,05 (0,73; 1,51) p = 0,7989	0,02 (-0,12; 0,16) p = 0,7987
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej	35 (38%)	68 (0,40)	37 (43%)	75 (0,51)	0,88 (0,62; 1,27) p = 0,5032	-0,05 (-0,19; 0,09) p = 0,5027
Ból pleców	12 (13%)	12 (0,07)	10 (11%)	12 (0,08)	1,12 (0,51; 2,47) p = 0,7733	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7726

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
† jedno TEAE (atak pan ki) nie zostało skasyfikowane pod względem stopnia nasilenia;  
^ odnotowane u < 10% chorych w obu grupach;  
NS nieistotne statystycznie

Większość AEs odnotowanych w badaniu *RAPID*, w którym stosowano preparat Respreeza, miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, poważne AEs stwierdzono u około 30% pacjentów: 71 zdarzeń u 25 (27%) chorych leczonych AAT i 58 zdarzeń u 27 (31%) pacjentów otrzymujących placebo.

Spośród raportowanych grup zdarzeń niepożądanych w badaniu *RAPID* najczęściej występowały zakażenia i zarażenia, u 83% i 87% chorych odpowiednio w grupie AAT i PLA. Najczęstszymi odnotowanymi poszczególnymi AEs były reakcje w miejscu iniekcji (92% i 95% chorych odpowiednio w grupie AAT i PLA), ból głowy (40% vs 38%) i zapalenie nosa i gardła (32% vs 30%). Jedynymi działaniami niepożądanym, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w częstości występowania były kaszel i ból gardła. Obydwa występowały znanie częściej u chorych otrzymujących AAT, 22% vs 8%: RR=2,67 (95%CI: 1,19; 6,01), NNH=8 (95%CI: 5; 30), p=0,0173 dla oceny kaszlu oraz 24% vs 11%: RR=2,06 (95%CI: 1,03; 4,09), NNH=9 (95%CI: 5; 82), p=0,0292 dla oceny bólu gardła.

#### Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu *RAPID-OLE* (faza wydłużona badania *RAPID*)

W publikacji dotyczącej rozszerzonej fazy badania (*RAPID-OLE*) przedstawiono wyniki dotyczące oceny ryzyka wystąpienia poszczególnych TEAEs – zamieszczono je w tabeli poniżej.

Tabela 45. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AAT wczesna vs AAT późniejsza; badanie *RAPID-OLE*.

AEs	ESG, N = 76 pacjentolata = 146,46		DSG, N = 64 pacjentolata = 124,71		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)		
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>						
TEAEs ogółem	76 (100%)	773 (5,28)	62 (96,9%)	620 (4,97)	1,03 (0,98; 1,09) p = 0,2165	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2213
• łagodne	15 (19,7%)	-	10 (15,6%)	-	1,26 (0,61; 2,62) p = 0,5293	0,04 (-0,09; 0,17) p = 0,5230
• umiarkowane	38 (50,0%)	-	33 (51,6%)	-	0,97 (0,70; 1,34) p = 0,8537	-0,02 (-0,18; 0,15) p = 0,8538
• poważne (severe)	23 (30,3%)	-	19 (29,7%)	-	1,02 (0,61; 1,70) p = 0,9410	0,01 (-0,15; 0,16) p = 0,9409
TEAES związane z leczeniem	11 (14,5%)	21 (0,14)	7 (10,9%)	7 (0,06)	1,32 (0,54; 3,21) p = 0,5361	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,5287
Ciężkie (serious) TEAEs	28 (36,8%)	57 (0,39)	23 (35,9%)	56 (0,45)	1,03 (0,66; 1,59) p = 0,9118	0,01 (-0,15; 0,17) p = 0,9117
Ciężkie (serious) TEAEs związane z leczeniem	1 (1,3%)	1 (0,01)	3 (4,7%)	3 (0,02)	0,28 (0,03; 2,63) p = 0,2660	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2527
Zgon w wyniku TEAEs	1 (1,3%)^	1 (0,01)^	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	2,53 (0,10; 61,11) p = 0,5673	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4913
Zgon w wyniku TEAEs związanego z leczeniem	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	-	-

AEs	ESG, N = 76 pacjentolata = 146,46		DSG, N = 64 pacjentolata = 124,71		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)		
<b>Poszczególne TEAEs (przedstawiono zdarzenia raportowane u <math>\geq 10</math> % pacjentów w jednej z grup)</b>						
POChP	35 (46,1%)	105 (0,72)	21 (32,8%)	75 (0,60)	1,40 (0,92; 2,15) p = 0,1195	0,13 (-0,03; 0,29) p = 0,1061
zapalenie nosa i gardła	24 (31,6%)	34 (0,23)	16 (25,0%)	38 (0,30)	1,26 (0,74; 2,16) p = 0,3948	0,07 (-0,08; 0,21) p = 0,3865
ból głowy	15 (19,7%)	25 (0,17)	13 (20,3%)	33 (0,26)	0,97 (0,50; 1,89) p = 0,9324	-0,01 (-0,14; 0,13) p = 0,9325
pogorszenie stanu pacjenta	16 (21,1%)	38 (0,26)	11 (17,2%)	37 (0,30)	1,22 (0,61; 2,45) p = 0,5656	0,04 (-0,09; 0,17) p = 0,5606
zakażenie dolnych dróg oddechowych	11 (14,5%)	66 (0,45)	9 (14,1%)	48 (0,38)	1,03 (0,46; 2,33) p = 0,9448	0,00 (-0,11; 0,12) p = 0,9447
ból jamy ustnej i gardła	12 (15,8%)	13 (0,09)	7 (10,9%)	8 (0,06)	1,44 (0,60; 3,45) p = 0,4086	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3963
duszność	13 (17,1%)	36 (0,25)	5 (7,8%)	5 (0,04)	2,19 (0,82; 5,81) p = 0,1157	0,09 (-0,01; 0,20) p = 0,0893
zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (14,5%)	23 (0,16)	6 (9,4%)	15 (0,12)	1,54 (0,60; 3,94) p = 0,3639	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3484
grypa	6 (7,9%)	7 (0,05)	10 (15,6%)	11 (0,09)	0,51 (0,19; 1,31) p = 0,1616	-0,08 (-0,18; 0,03) p = 0,1593
ból pleców	9 (11,8%)	12 (0,08)	6 (9,4%)	7 (0,06)	1,26 (0,48; 3,36) p = 0,6397	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,6350
kaszel	8 (10,5%)	16 (0,11)	7 (10,9%)	11 (0,09)	0,96 (0,37; 2,51) p = 0,9375	0,00 (-0,11; 0,10) p = 0,9376
zapalenie płuc	8 (10,5%)	13 (0,09)	7 (10,9%)	10 (0,08)	0,96 (0,37; 2,51) p = 0,9375	0,00 (-0,11; 0,10) p = 0,9376
kandydoza jamy ustnej	5 (6,6%)	16 (0,11)	8 (12,5%)	21 (0,17)	0,53 (0,18; 1,53) p = 0,2383	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2380
zapalenie oskrzeli	8 (10,5%)	15 (0,10)	4 (6,3%)	7 (0,06)	1,68 (0,53; 5,34) p = 0,3756	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3569
biegunka	9 (11,8%)	9 (0,06)	3 (4,7%)	3 (0,02)	2,53 (0,71; 8,94) p = 0,1506	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1160
obrzęk obwodowy	5 (6,6%)	6 (0,04)	7 (10,9%)	7 (0,06)	0,60 (0,20; 1,80) p = 0,3644	-0,04 (-0,14; 0,05) p = 0,3666
nudności	8 (10,5%)	9 (0,06)	3 (4,7%)	3 (0,02)	2,25 (0,62; 8,11) p = 0,2171	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1847
* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;						
^ w trakcie badania raportowano 1 przypadek TEAE niezwiązany z leczeniem (POChP), który doprowadził do zgonu pacjenta.						

Profil bezpieczeństwa preparatu Respreeza w dłuższym okresie leczenia był podobny do tego obserwowanego w podstawowej fazie badania – do tego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą ESG, w której pacjenci otrzymywali leczenie od początku fazy podstawowej badania, a grupą DSG, która rozpoczęła leczenie dopiero w fazie wydłużonej.

### **Porównanie bezpieczeństwa dwóch schematów podawania produktu Respreeza**

Pacjenci uczestniczący w badaniu *RAPID* (a później w jego fazie wydłużonej *RAPID-OLE*) otrzymywali standardowo leczenie w zalecanej dawce 60 mg/kg masy ciała na tydzień, ale w szczególnych przypadkach (jak np. święta utrudniające cotygodniową wizytę) dopuszczono podanie równoważnej dawki 120 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. W publikacji *Greulich 2018* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy, która miała na celu porównanie bezpieczeństwa stosowania standardowej dawki, w porównaniu z dawkowaniem alternatywnym, zarówno w ramach badania *RAPID*, jak i w jego fazie wydłużonej *RAPID-OLE*.

Oba schematy dawkowania miały zbliżony profil bezpieczeństwa, i nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem lub poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących AAT w dawce 60 mg/kg masy ciała co tydzień oraz pacjentów otrzymujących ATT w dawce 120 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupą AAT oraz placebo w zakresie ryzyka pojawienia się tych zdarzeń, zarówno wśród chorych otrzymujących standardowo leczenie co tydzień oraz chorych otrzymujących wyższą dawkę co 2 tygodnie. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli 53 w AK wnioskodawcy.

**Pozostałe zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu EXACTLE**

W próbie EXACTLE (ocena preparatu Prolastin) ponad 90% raportowanych AEs miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. W badaniu przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wszystkich ciężkich AEs, które wystąpiły u przynajmniej jednej osoby. Wyniki analizy ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich AEs zawiera poniższa tabela. W tabeli zamieszczono wyniki dla najczęściej występujących ZN, tj. występujących u co najmniej 5% pacjentów w jednej z grup (kompletne wyniki zamieszczono w tabeli 54 w AK wnioskodawcy).

Tabela 46. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AAT vs PLA; badanie EXACTLE.

AEs	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	AAT, N = 38	PLA, N = 39		
ciężkie zaostrenia <sup>‡</sup>	5 (13%)	6 (15%)	0,86 (0,28; 2,57) p = 0,7805	-0,02 (-0,18; 0,13) p = 0,7798
zapalenie płuc	3 (8%)	4 (10%)	0,77 (0,18; 3,21) p = 0,7196	-0,02 (-0,15; 0,10) p = 0,7179
odma opłucnowa	2 (5%)	0 (0%)	5,13 (0,25; 103,43) p = 0,2862	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2207
migotanie przedsionków	2 (5%)	0 (0%)	5,13 (0,25; 103,43) p = 0,2862	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2207
zatorowość płucna	0 (0%)	2 (5%)	0,21 (0,01; 4,14) p = 0,3014	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2254

\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;  
<sup>‡</sup> zaostrenia z hospitalizacją, nie raportowane wcześniej jako SAEs;  
 NS nieistotne statystycznie.

Najczęstszymi ciężkimi AEs były: ciężkie zaostrenia z hospitalizacją (odnotowane odpowiednio u 13% i 15% chorych) oraz zapalenie płuc (8% vs 10%). Pozostałe zdarzenia występowały z częstością ≤ 5%. Ryzyko wystąpienia każdego z opisywanych AEs nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą AAT a PLA.

**Badanie Stocks 2006 (badanie biorównoważności produktów Respreeza i Prolastin)**

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90% chorych leczonych produktem Respreeza i u wszystkich pacjentów z grupy produktu Prolastin. Do najczęstszych AEs należały: ból głowy, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zwiększenie nasilenia kaszlu, ból gardła, zmęczenie, gorączka, zapalenie oskrzeli i skurcz oskrzeli. Nie stwierdzono znaczących różnic między analizowanymi interwencjami. Nie odnotowano przypadków poważnych lub ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Po 6. miesiącach po zakończeniu leczenia produktem Respreeza w fazie otwartej u żadnego chorego nie odnotowano przypadku przeniesienia wirusów HAV, HBV, HCV, HIV i parwowirusa B19.

**4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł****4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Agencja nie odnalazła dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do AK wnioskodawcy.

**4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne****Działania niepożądane (ChPL Respreeza):**

Podczas leczenia obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne. W najcięższych przypadkach reakcje alergiczne mogą rozwinąć się do ciężkich reakcji anafilaktycznych, nawet jeśli podczas poprzedniego podania u pacjenta nie wystąpiły objawy nadwrażliwości (patrz punkt 4.4 ChPL).

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstotliwość ≥ 1/100 do < 1/10, tj. „często”) należały: zawroty głowy, ból głowy, duszność, nudności,

**Najważniejsze ostrzeżenia (ChPL Respreeza):****Nadwrażliwość**

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, także u pacjentów, którzy dobrze tolerowali uprzednie leczenie ludzkim inhibitorem alfa1-proteinazy. Respreeza może zawierać śladowe ilości IgA. U pacjentów z selektywnym lub ciężkim niedoborem IgA mogą rozwijać się przeciwciała przeciwko IgA i w związku z tym występuje u nich zwiększone ryzyko wystąpienia potencjalnie ciężkiej nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych. Podejrzewane

reakcje alergiczne lub anafilaktyczne mogą wymagać natychmiastowego przerwania infuzji, w zależności od rodzaju i ciężkości reakcji. W razie wystąpienia wstrząsu należy zastosować doraźne postępowanie lecznicze.

#### *Leczenie w warunkach domowych/samodzielne podawanie przez pacjenta*

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego w warunkach leczenia domowego/samodzielnego podawania przez pacjenta. Potencjalne zagrożenia związane z leczeniem w warunkach domowych/samodzielnym podawaniem przez pacjenta są związane z przygotowaniem i podawaniem produktu leczniczego, jak również z postępowaniem w razie wystąpienia działań niepożądanych, a zwłaszcza reakcji nadwrażliwości. Należy poinformować pacjentów o objawach reakcji nadwrażliwości. Decyzję, czy dany pacjent kwalifikuje się do leczenia w warunkach domowych/samodzielnego podawania produktu, podejmuje lekarz prowadzący, który powinien zapewnić właściwe przeszkolenie (np. dotyczące rekonstytucji, stosowania zestawu Mix2Vial®, połączenia przewodu infuzyjnego, technik infuzji, prowadzenia dzienniczka leczenia, rozpoznawania działań niepożądanych i środków, jakie należy zastosować w razie wystąpienia takich działań) oraz regularną kontrolę stosowania produktu.

#### *Czynniki zakaźne*

Standardowe środki ostrożności zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo to, w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo wykrytymi wirusów i innych patogenów. Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), jak również bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirusa B19. U pacjentów przyjmujących regularnie/wielokrotnie inhibitory proteinaz pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć odpowiednie szczepienia (przeciwko WZW typu A i B).

#### *Palenie tytoniu*

Palenie tytoniu jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia i progresji rozedmy

### **Informacje dodatkowe**

Na stronach European Medicines Agency (EMA) odnaleziono podsumowanie ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Respreeza (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego), w którym stwierdzono, że najczęściej obserwowanymi (u 1 na 10 osób) zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii były: zawroty głowy, bóle głowy, duszność oraz nudności. W trakcie leczenia obserwowano również reakcje alergiczne, w tym również reakcje o poważnym nasileniu. Zaznaczono, że z uwagi na możliwość wystąpienia takich reakcji, preparat Respreeza nie może być podawany pacjentom z niedoborem IgA, a także u pacjentów z obecnymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko lekowi, gdyż u takich chorych istnieje zwiększone ryzyko pojawienia się reakcji alergicznych.

Na stronie FDA odnaleziono również jedyne informacje odnośnie do bezpieczeństwa ocenianego preparatu (zarejestrowanego w USA pod nazwą Zemaira) w opublikowanej ulotce dla pacjenta (ang. package insert). W ulotce zamieszczono ogólne ostrzeżenie o możliwości obecności zakaźnych patogenów w produkcie jako osoczo pochodnym preparacie. Stwierdzono, że podawanie produktu Zemaira było ogólnie dobrze tolerowane, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami nie-pożądanymi uznanymi za związane z leczeniem były: astenia, ból w miejscu podania, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje oraz świąd.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) poszukiwano zdarzeń niepożądanych dla preparatu Zemaira (nazwa stosowana na amerykańskim rynku) i odnotowano łącznie 2216 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 1381 (64,1%) przypadków ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 176 (8,3%) zgonów (stan na dzień 30 września 2021). Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu preparatu Zemaira, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 765; 34,5%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 720; 32,5%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 591; 26,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 314; 14,2%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 220; 9,9%).

Na stronach internetowych polskiego URPLWMIpB odnaleziono żadnych informacji.

Źródło: AK wnioskodawcy

### 4.3. Komentarz Agencji

Do AK wnioskodawcy włączono 10 przeglądów: *Brantly 2019, Casas 2015, Chapman 2009, Chen 2007, Chukowry 2019, Edgar 2017, Gøtzsche 2016, Heresi 2008, Kaplan 2010, Kueppers 2011* oraz *Marciniuk 2012*.

We wszystkich przeglądach włączano badania RCT porównujące AAT z placebo – poza badaniami *Dirksen 1999, EXACTLE (Dirksen 2009)* i *RAPID (Chapman 2015)* włączonymi do analizy wnioskodawcy, autorzy analizowanych przeglądów systematycznych nie odnaleźli żadnych badań z randomizacją, które spełniałyby kryteria włączenia do AK wnioskodawcy. Wszystkie włączone przeglądy ocenione przez wnioskodawcę w skali AMSTAR2 otrzymały ocenę „krytycznie niskiej wiarygodności”.

Wnioski z włączonych przeglądów były zbieżne z wnioskami płynącymi z przeprowadzonej analizy klinicznej.

## 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 elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Respreeza, preparatu zawierającego substancję czynną ludzki inhibitor alfa1-proteinazy (również alfa1-antytrypsyna), w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji, jako leczenie podtrzymujące w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u pacjentów z wrodzonym, ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA).

##### Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Respreeza (AAT) uznano najlepsze leczenie objawowe (BSC) obejmujące:

- farmakoterapię zgodnie z wytycznymi leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP);
- przewlekłe leczenie tlenem;
- rehabilitację oddechową;
- antybiotykoterapię zaostrzeń.

##### Komentarz Agencji

W badaniach klinicznych jako komparator uwzględniono placebo (PLA) – interwencja jest terapią komplementarną do aktualnej praktyki leczenia.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ + świadczeniobiorca (wspólna).

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono 49-letni (efektywnie dożywotni) horyzont czasowy analizy.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę w horyzoncie 10- oraz 20-letnim.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

##### Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony *de novo* dla ocenianej technologii.

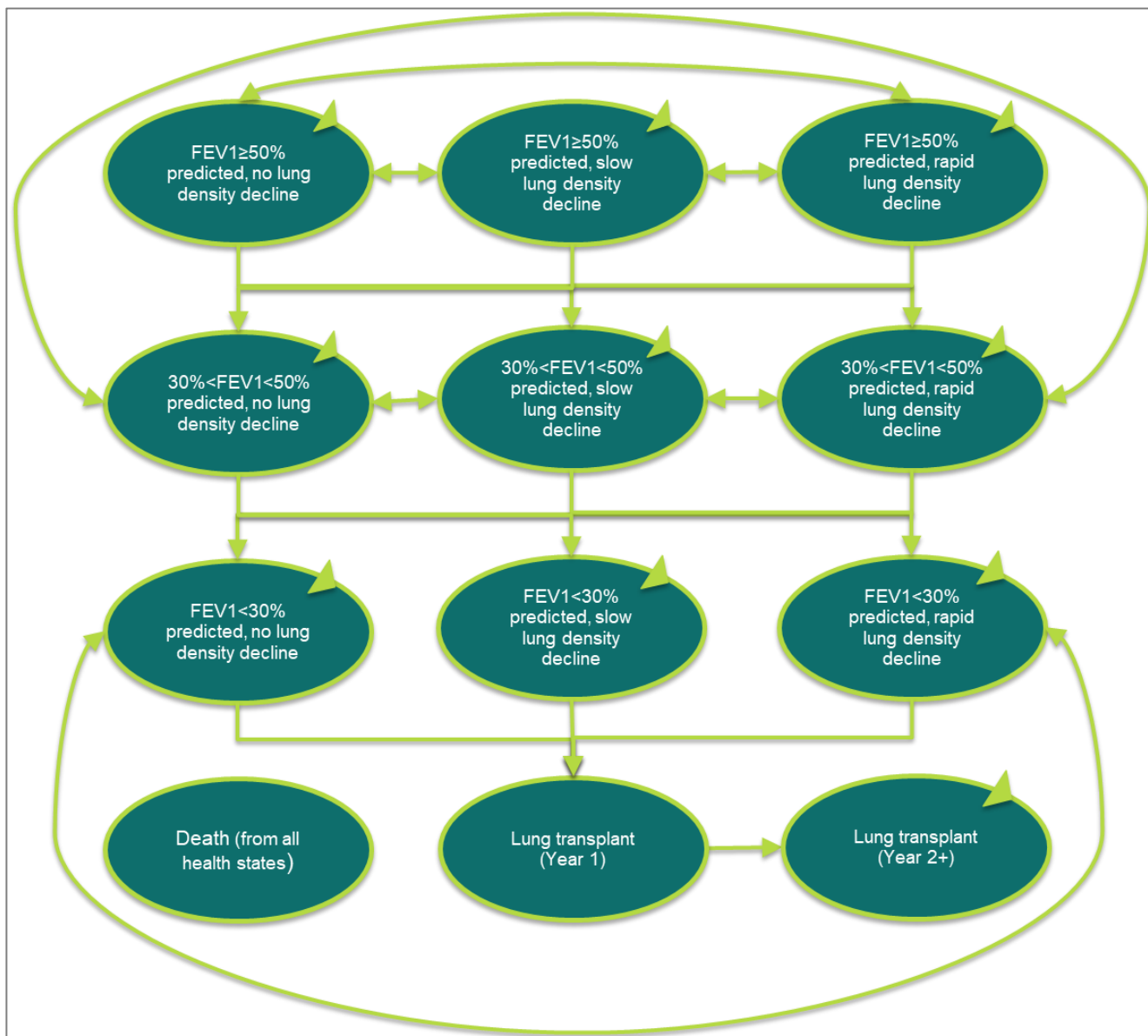
Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów wykorzystano kohortowy model Markowa z wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowia zależnymi od tempa progresji choroby, jej zaawansowania, wystąpienia zdarzenia transplantacji płuc oraz stan pochłaniający – zgon.

Modelowane ryzyko progresji choroby zależy od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej oznaczonej w TK oraz objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1, ang. *forced expiratory volume in 1 second*). Przyjęto założenie, że wydolność płuc nie może się poprawiać, tj. nie jest możliwe przykładowo przejście ze stanu FEV1 w zakresie 30-50% do stanu FEV1 >50%, możliwa jest natomiast zmiana dynamiki progresji choroby (brak powolny lub szybki ubytek). Pacjenci z FEV1 <30% mogą otrzymać przeszczep płuca.

W modelu cykl trwa jeden rok, uwzględniono korektę połowy cyklu.



Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu przedstawiony w dokumencie elektronicznym.



Rysunek 16. Struktura modelu ekonomicznego zastosowanego w analizie (model elektroniczny wnioskodawcy)

Ograniczenia dotyczące budowy modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

W analizie podstawowej charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie badania RAPID:

- średni wiek pacjentów - 51 lat (inf. dostępna w publ. Greulich 2018, chorzy z ramienia PLA)
- średnia masa ciała – ██████████

Początkowy rozkład chorych w poszczególnych stanach zdrowotnych wyznaczono na podstawie informacji z pierwszego roku w ramieniu placebo. W poniższej tabeli przedstawiono początkowy rozkład kohorty.

Tabela 47. Stan zdrowia kohorty pacjentów w momencie włączenia do modelu (AE wnioskodawcy)

Stan zdrowia		Tempo ubytku gęstości tkanki płucnej (%)		
		Brak ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek
Czynność płuc	FEV1 ≥ 50%	7,1%	12,9%	20,0%
	FEV1 30-50%	8,2%	34,1%	17,6%

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności badania RAPID, w zakresie wybranych punktów końcowych:

- zmiana względem wartości początkowej:
  - rozedmy płuc, określonej poprzez gęstość płuc (w g/l) oznaczonej w badaniu tomografii komputerowej;
  - czynności oddechowych, w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1, w %).

Dla celów analizy przeprowadzono oszacowania macierzy przejść między poszczególnymi stanami modelu w zależności od tempa progresji rozedmy płuc oraz czynności oddechowych.

Szczegółowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.9.2. AE wnioskodawcy. W poniższej tabeli przedstawiono syntetyczne zestawienie macierzy ryzyka przejść pomiędzy stanami modelu. W analizie wrażliwości testowana wariant zakładający ograniczony efekt leku (wariant 15. AW).

Tabela 48. Macierz przejść dla technologii wnioskowanej i placebo uwzględnione w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

Przejście ze stanu (↓) do stanu (→)		FEV1 ≥50%			FEV1 30-50%			FEV1 <30%		
		Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek
<b>BSC</b>										
FEV1 ≥50%	Bez ubytku	0%	85%	0%	0%	15%	0%	-	-	-
	Powolny ubytek	0%	77%	8%	0%	13%	1%	-	-	-
	Szybki ubytek	0%	45%	40%	0%	8%	7%	-	-	-
FEV1 30-50%	Bez ubytku	-	-	-	24%	49%	12%	4%	9%	2%
	Powolny ubytek	-	-	-	0%	50%	35%	0%	9%	6%
	Szybki ubytek	-	-	-	0%	17%	68%	0%	3%	12%
<b>Respreeza</b>										
FEV1 ≥50%	Bez ubytku	39%	45%	6%	4%	5%	1%	-	-	-
	Powolny ubytek	3%	76%	11%	0%	8%	1%	-	-	-
	Szybki ubytek	0%	71%	19%	0%	7%	2%	-	-	-
FEV1 30-50%	Bez ubytku	-	-	-	23%	58%	4%	4%	10%	1%
	Powolny ubytek	-	-	-	7%	72%	7%	1%	12%	1%
	Szybki ubytek	-	-	-	0%	38%	48%	0%	6%	8%

Ograniczenia dotyczące przyjętych danych o skuteczności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Prawdopodobieństwo i skuteczność przeszczepu płuc

W przypadku chorych osiągających stan FEV1<30% założono kwalifikację do przeszczepu płuc – pojedynczego lub obu płuc. Przyjęto dodatkowo, iż pacjent może mieć przeprowadzoną transplantację maksymalnie do 65 roku życia.

Prawdopodobieństwo przeszczepu oszacowano na podstawie danych o liczbie wykonanych transplantacji (Poltransplant 2020), rejestru AATD (Chambers 2019), informacji od eksperta ( ) oraz publikacji (Seersholm 1997) – wartość określono na %.

Skuteczność przeszczepu płuc określono w wymiarze uzyskania określonego stanu użyteczności stanu zdrowia oraz śmiertelności po transplantacji – wymiary te podsumowano w odpowiednich podrozdziałach.

### Śmiertelność

W modelu uwzględniono dwa rodzaje śmiertelności:

- związaną ze stanem zdrowia;
- związaną z przeszczepem płuc.

Parametryczny model dla śmiertelności związanej ze stanem zdrowia określono na podstawie danych z brytyjskiego rejestru chorych z niedoborem AAT. Opublikowane na wykresach dane odtworzono do danych poziomu indywidualnego pacjenta, następnie dane dopasowano, z zastosowaniem oprogramowania R,

do krzywych rozkładów: wykładniczego, Weibulla, Gompertza, log-normalnego, log-logistycznego oraz uogólnionego gamma.

Na podstawie kryteriów dopasowania danych (Akaike, AIC), kontroli wizualnej oraz oceny spójności klinicznej i biologicznej dla celów analizy podstawowej przyjęto dopasowany rozkład Gompertza dla stanów: FEV1  $\geq$ 50%, FEV1 <50% z powolnym ubytkiem gęstości tkanki płucnej oraz FEV1 <50% z szybkim ubytkiem gęstości tkanki płucnej, a także rozkład Weibulla – dla stanu FEV1  $\geq$ 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej. W ramach analizy wrażliwości testowano rozkłady alternatywne.

Dane dotyczące śmiertelności związanej z przeszczepieniem płuc pozyskano z publikacji Yusen 2016, w której przedstawiono dane z Rejestru Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca oraz Płuc (ISHLT), w którym zidentyfikowano 3 004 pacjentów z niedoborem alfa1-antytrypsyny. Ryzyko zgonu określono oddzielnie dla roku pierwszego oraz kolejnych lat – wartości odpowiednio 17,8% oraz 7,88%. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości z odnalezionych publikacji Banga 2014, Tanash 2014 oraz Poltransplant 2019. Szczegółowe informacje dotyczące śmiertelności uwzględnionej w modelu przedstawiono w rozdziale 5.9. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną techniki analityczne (CUA/CEA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leku Respreeza;
- koszty podania interwencji;
- koszt diagnostyki i monitorowania terapii (wycena ryczałtu);
- koszt BSC (leczenia rozedmy płuc);
- koszt przeszczepienia płuc i leczenia po przeszczepie.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów pośrednich.

#### Koszt interwencji

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu Respreeza pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego, w podziale na prezentacje, [redacted]. W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach uwzględnionych w oszacowaniach.

**Tabela 49. Zestawienie cen produktu Respreeza (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Opakowanie*	CZN	UCZ	CHB**
[redacted]	1000 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	4000 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	5000 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* każde opakowanie zawiera – jedną fio kę leku, jedną fio kę rozpuszczalnika oraz system do transferu 20/20 (Mix2Vial); opakowania 4000 i 5000 mg zawierają dodatkowo zestaw do podawania dożylnego (vide ChPL Respreeza)

\*\* koszt 1 mg terapii jest niezależny od wielkości opakowania ([redacted])

Do średniego rocznego kosztu terapii przyjęto założenia dotyczące:

- kosztu poszczególnych prezentacji leku;
- dawkowania leku w programie - 60 mg/kg masy ciała raz w tygodniu;
- rozkładu zużycia fiolek określonego na podstawie charakterystyki wejściowej populacji ([redacted] kg) oraz rozkładu normalnego przy SD=[redacted] kg;
- stosowania leku w warunkach ambulatoryjnych i domowych (uwzględnienie *wastage* w przypadku podania w domu).

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane założenia dotyczące kosztu wnioskowanej technologii.

**Tabela 50. Oszacowanie kosztu stosowania terapii wnioskowanej (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Opak. 1000 mg	Opak. 4000 mg	Opak. 5000 mg
Zużycie fiolek na podanie na pacjenta – bez <i>wastage</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zużycie fiolek na podanie na pacjenta – z <i>wastage</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Liczba podań w ośrodku specjalistycznym – rok 1.	3		
Liczba podań w warunkach domowych – rok 1*	49,18*		
[redacted]			
Koszt roczny bez wastage	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]		
Koszt roczny z wastage	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]		
Ważony koszt roczny – rok 1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt roczny od drugiego roku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]		
[redacted]			
Koszt roczny bez wastage	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]		
Koszt roczny z wastage	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]		
Ważony koszt roczny – rok 1.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt roczny od drugiego roku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]		
* od roku 2. przyjęto wyłącznie stosowanie w warunkach domowych, tj. 52,18 podań			

### Koszt podania

Koszt podania określono uwzględniając:

- świadczenie – hospitalizacja związana z wykonaniem programu (82/2023/DGL);
- świadczenie – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnymi związane z wykonaniem programu (82/2023/DGL);
- taryfę – zaakceptowaną przez MZ wycenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii (AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023).

Koszt hospitalizacji naliczany jest dla trzech pierwszych podań leku, następnie lek miałby być stosowany wyłącznie w warunkach domowych. Do leczenia domowego produkt leczniczy wydawany byłby na okres maksymalnie 3 miesięcy przez lekarza specjalistę podczas wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu. Zgodnie z treścią AE wnioskodawcy (str. 66):

Zgodnie z opinią [redacted] u wszystkich pacjentów leczenie ludzkim alfa1 inhibitorem proteinaz będzie kontynuowane w warunkach domowych przez uprawniony personel medyczny. W analizie przyjęto, że zostanie utworzone świadczenie „leczenie w warunkach domowych”, którego koszt będzie zawarty w wycenie ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy. Analogiczne rozwiązanie aktualnie jest stosowane w przypadku programu lekowego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią, gdzie koszt leczenia w warunkach domowych zawarty jest w wycenie koncentratu czynnika krzepnięcia (NFZ 167/2021 [aktualne również w 82/2023/DGL – przyp. Agencji]).

Tabela 51. Zestawienie kosztów podania terapii uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia / opis	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	798,22 zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	177,38 zł
Nowe świadczenie	Leczenie w warunkach domowych	Brak	Wliczony w koszt technologii

### Koszt diagnostyki i monitorowania terapii

Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia określono uwzględniając:

- dostępne online cenniki usług wybranych świadczeniodawców z roku 2021, skorygowane o wskaźnik inflacji w sektorze „Zdrowie” w roku 2022;

- świadczenie tomografii komputerowej – wartość punktową z katalogu Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych (ASDK) (57/2023/DSOZ);
- taryfę – zaakceptowaną przez MZ wycenę punktu w zakresie ASDK – badania obrazowe (AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023

W ramach analizy wskazano, iż koszt kwalifikacji naliczany będzie jednorazowo, natomiast ryczał za monitorowanie leczenia – w każdym roku pobytu pacjenta w programie. Nie uwzględniono świadczenia dodatkowej wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu, wskazując, że wizyta ta będzie wiązała się z równoczesnym wydaniem leku.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów diagnostyki i monitorowania zastosowane w analizie podstawowej.

**Tabela 52. Zestawienie kosztu diagnostyki przy kwalifikacji i monitorowania terapii (AE oraz model wnioskodawcy)**

Badanie	Koszt jednostkowy	Liczba badań w roku	Koszt roczny
<b>Koszt diagnostyki przy kwalifikacji</b>			
Stężenie A1AT (pomiar metodą nefelometryczną)	47,12 zł	1	47,12 zł
Badanie genetyczne – wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat programu zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości dla danego testu (dopuszczalne wyniki w dokumentacji medycznej);	382,08 zł	1	382,08 zł
Spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, pletyzmografia całego ciała i ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO	339,61 zł	1	339,61 zł
Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej, badanie wykonane do 12 miesięcy przed włączeniem do programu	464,00 zł	1	464,00 zł
Pomiar wzrostu i masy ciała	0,00 zł	1	0,00 zł
Badania wirusologiczne w kierunku zakażeń HAV, HBV, HCV, HIV	172,97 zł	1	172,97 zł
Stężenie przeciwciał IgA	29,72 zł	1	29,72 zł
<b>RAZEM</b>			1 435,50 zł
<b>Koszt monitorowania leczenia</b>			
stężenie A1AT przed wykonaniem wlewu leku (pomiar metodą nefelometryczną)	47,12 zł	2	94,25 zł
spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO	223,23 zł	2	446,45 zł
pomiar masy ciała celem dostosowania dawki na kolejny okres leczenia	0,00 zł	2	0,00 zł
<b>RAZEM</b>			540,70 zł

#### Koszt BSC

Koszt leczenia rozedmy płuc określono poprzez zaktualizowanie danych zaczerpniętych z AWA Prolastin z roku 2017 (koszt leczenia farmakologicznego, leczenia zaostrzeń, tlenoterapii i rehabilitacji oddechowej), które indeksowano (podwójnie) o wskaźniki inflacji – w pierwotnej analizie za lata 2017-2020, w ramach uzupełnień o współczynnik za lata 2021-2022. Uwzględniono różną wysokość kosztu w zależności od stanu wydolności pacjentów w zakresie FEV1. W tabeli poniżej przedstawiono koszty uwzględnione w analizie.

**Tabela 53. Koszt leczenia rozedmy płuc uwzględniony w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	FEV1 > 50%		FEV1 30-50%		FEV1 < 30%	
	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
AWA Prolastin 2017	2 243,80 zł	2 372,06 zł	4 620,76 zł	5 151,47 zł	7 800,21 zł	8 482,04 zł
Wartość zaktualizowana	2 771,38 zł	2 929,79 zł	5 707,22 zł	6 362,72 zł	9 634,25 zł	10 477,26 zł

#### Koszt przeszczepu płuc

W ramach analizy przyjęto jednokrotne naliczenie kosztu przeszczepu płuc w roku pierwszym oraz koszt leczenia immunosupresyjnego w kolejnych latach po przeszczepie.

Koszt procedury transplantacji jednego lub obu płuc określono na podstawie:

- wartość punktowa - katalog produktów wysokospecjalistycznych oraz operacji wad serca i aorty piersiowej (21/2023/DSOZ),

- taryfa - zaakceptowana przez MZ wycena punktu w zakresie świadczeń SZP – przeszczepienia (AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023.

Koszt terapii immunosupresyjnej określono na podstawie:

- dawkowanie leków – publikacja Durlik 2011 (prednizon) oraz ChPL (azatiopryna, cyklosporyna);
- koszt leków – podstawa limitu dla poszczególnych substancji pochodząca z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r.;
- koszt bronchoskopii:
  - wartość punktowa -katalog Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych (ASDK) (57/2023/DSOZ);
  - taryfę – zaakceptowaną przez MZ wycenę punktu w zakresie AOS (AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023;
- koszt wizyty ambulatoryjnej:
  - wartość punktowa - Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (57/2023/DSOZ);
  - taryfa - zaakceptowaną przez MZ wycenę punktu w zakresie AOS (AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie – szczegółowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 6.4. AE oraz rozdziale 1. aktualizacji wyników AE/BIA/AR wnioskodawcy.

**Tabela 54. Parametry kosztowe po aktualizacji na 2023 r. (aktualizacja wyników AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie		Wartość
Koszt przeszczepienia płuc – uwzględniony ty ko w roku 1. analizy		347 432,64 zł
Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego oraz monitorowania stanu zdrowia – rok 2. I kolejne analizy	NFZ	
	Wspólna	

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Użyteczności stanów zdrowia

Dla celów analizy podstawowej wartości bazowe oraz zmianę użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health states utility*) przeprowadzono przegląd systematyczny, którego przebieg przedstawiono w rozdziale 5.10 AE wnioskodawcy. Wartości HSU przyjęto na podstawie danych pozyskanych z publikacji Ejiófor 2015, w której uwzględniono ocenę HSU w skali EQ-5D dla 244 pacjentów z brytyjskiego rejestru chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny, nieotrzymujących leczenia AAT.

Użyteczność stanów zdrowia oceniono wyłącznie pod względem wydolności płuc (FEV1), wskazano na brak podziału jakości życia względem dynamiki rozedmy płuc.

Dane dla wpływu przeszczepu płuc na HSU zaczerpnięto z publikacji Anyanwu 2001 (dane z kwestionariusza EQ-5D), w której przedstawiono wyniki dla 87 pacjentów przed oraz 255 chorych po transplantacji płuc (jednego lub obu) z różnych przyczyn. Użyteczność po pierwszym roku obliczono jako średnią z okresu 0-18 mies. natomiast w kolejnych latach – jako średnia z okresu 19-miesiący i więcej po przeszczepie.

**Tabela 55. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Analiza podstawowa	Źródło
FEV1 ≥50%		Ejiófor 2015
FEV1 30-50%		
FEV1 <30%		
Przeszczepienie płuc – rok 1	0,78	Anyanwu 2001
Przeszczepienie płuc – kolejne lata	0,80	

W modelu elektronicznym przedstawiono dodatkowo dane o spadku HSU dla opiekunów chorych, jednakże, ze względu na brak perspektywy społecznej, dane te nie zostały uwzględnione w analizie.

Szczegółowe informacje dotyczące HSU uwzględnionych w modelu oraz wartości zastosowane w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.10. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 56. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania (aktualizacja wyników AE wnioskodawcy)

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY	9,132	6,854	2,278
QALY			

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono wzrost długości życia (LY) oraz długości życia skorygowanego o jakość (QALY) względem przyjętego komparatora w dożywotnym horyzoncie modelowania.

#### Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz kosztów-efektywności dla ocenianego problemu decyzyjnego z perspektywy NFZ oraz wspólnej w horyzoncie analizy. Zestawienie pozostałych wyników przedstawiono w materiałach wnioskodawcy (rozdział 9. AE oraz 2. aktualizacji wyników AE/BIA/AR wnioskodawcy).

Tabela 57. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii – perspektywa NFZ [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
<b>Koszt substancji czynnych</b>			
<b>Pozostałe koszty, w tym:</b>			
Koszt podania i monitorowania	10 640	0	10 640
Koszt leczenia rozedmy płuc	45 976	35 462	10 514
Koszt przeszczepu płuc			
<b>Koszty całkowite</b>			

Tabela 58. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii – perspektywa wspólna [w zł] (model wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
<b>Koszt substancji czynnych</b>			
<b>Pozostałe koszty, w tym:</b>			
Koszt podania i monitorowania	10 640	0	10 640
Koszt leczenia rozedmy płuc	50 324	38 885	11 440
Koszt przeszczepu płuc			
<b>Koszty całkowite</b>			

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnej technologii niezależnie od przyjętej perspektywy, w szczególności różnice wynikają z wyższego kosztu technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem.

Tabela 59. Zestawienie współczynników inkrementalnego kosztu-użyteczności i kosztu-efektywności AAT w poszczególnych wariantach analizy (aktualizacja wyników AE wnioskodawcy)

Typ analizy	Perspektywa	Inkrementalny koszt [zł]	Inkrementalny efekt zdrowotny	Współczynnik ICUR [zł/QALY] /ICER [zł/LY]
Analiza kosztów-użyteczności (CUA)	NFZ			
	Wspólna			
Analiza kosztów-efektywności (CEA)	NFZ		2,278 LY	
	Wspólna			

Przedstawione wartości (zarówno ICUR jak i ICER) znajdują się progu opłacalności (175 926 zł).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem badania RCT wskazującym na przewagę AAT w porównaniu z przyjętym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania cen progowych, zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, z podziałem na prezentacje leku, z perspektywy NFZ, [REDACTED]

Tabela 60. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii.

Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena hurtowa brutto
Respreeza 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Respreeza 4000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Respreeza 5000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Oszacowane progowe ceny zbytu netto są [REDACTED] niż cena wnioskowana [REDACTED].  
Ceny z perspektywy wspólnej są [REDACTED] niż przedstawione powyżej.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Założenia

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano łącznie 38 scenariuszy alternatywnych, które przedstawiono w tabeli 58. AE wnioskodawcy. W szczególności ocenie wpływu na wyniki modelu poddawano założenia dotyczące:

- alternatywnych modeli rozkładu zmiennych dla przeżycia całkowitego zależnego od FEV1;
- prawdopodobieństwo zgonu, przeszczepu płuc, zgonu po przeszczepie;
- relatywnego wpływu leku w grupie FEV1 30-50%;
- horyzontu analizy;
- użyteczności stanów zdrowia.

Wartości parametrów alternatywnych opisano w rozdziale 5 AE wnioskodawcy.

W analizie probabilistycznej przeprowadzono wielokrotne (1 000) symulacje metodą Monte Carlo, w których uwzględniono niepewność dla parametrów dychotomicznych i ciągłych. Uwzględniono, w zależności od typu zmiennej, rozkłady:

- beta – prawdopodobieństwo zgonu, prawdopodobieństwo przejścia między stanami FEV1, prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia płuc w stanie FEV1<30%, użyteczności stanów zdrowia;
- normalny dwuwymiarowy (wielowymiarowy) – parametry regresji krzywych (Gompertza i Weibulla);
- normalny – redukcja rocznej utraty FEV1 w ramieniu interwencji
- gamma – dla danych kosztowych, masa ciała.

Ograniczenia dot. przyjętych rozkładów przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy największą zmienność względem wyniku analizy podstawowej ma:

[REDACTED]

Powyższe czynniki nie miały wpływu na ocenę opłacalności technologii względem scenariusza podstawowego analizy. Oszacowania wskazują na stabilność wyników względem zmiany pojedynczego czynnika.

Na rysunku 17. przedstawiono rozrzut wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości na wykresie tornado.

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

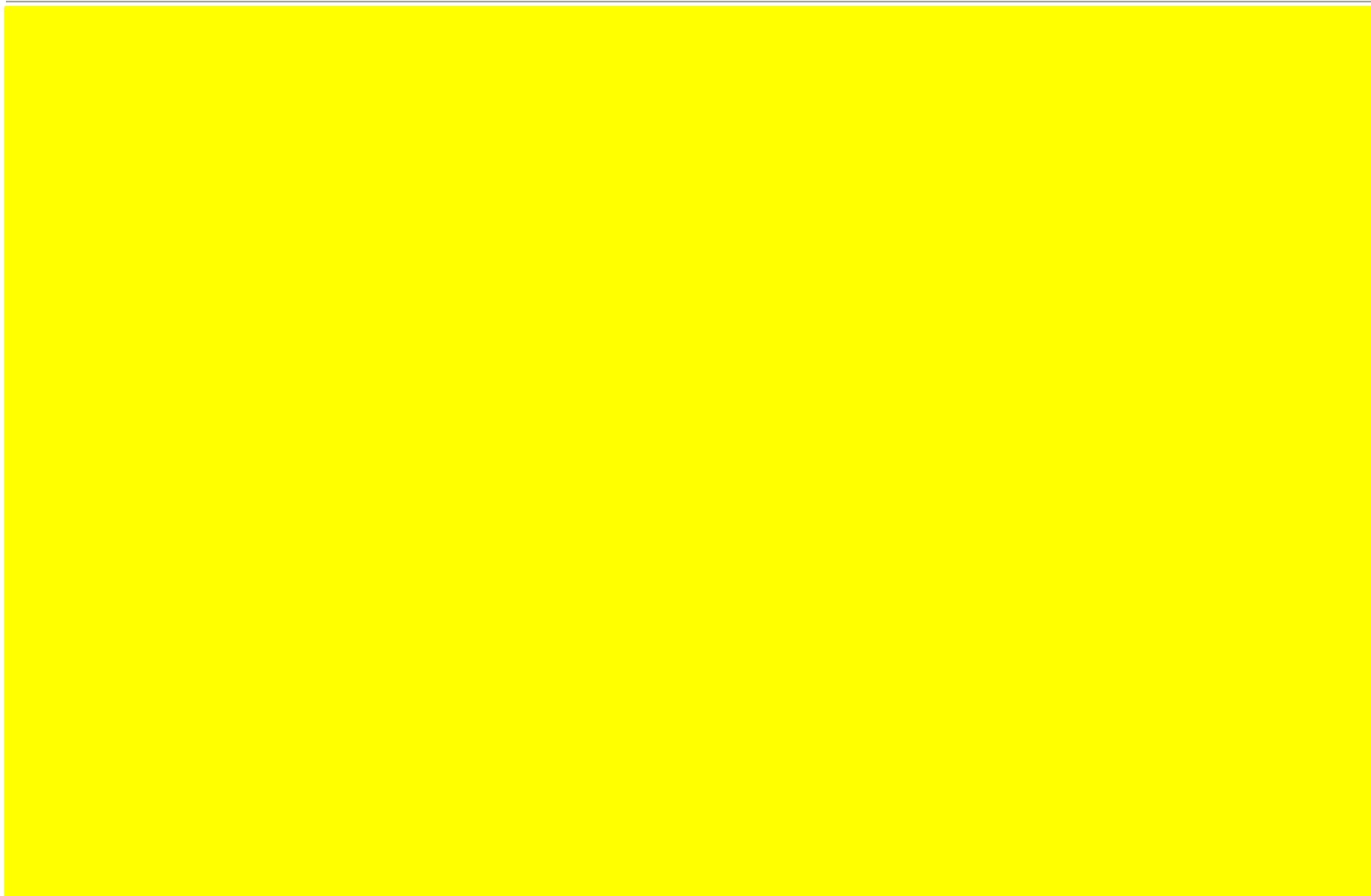
W poniższym podrozdziale przedstawiono wartości [REDACTED] z perspektywy NFZ (brak istotnych różnic wnioskowania dla pozostałych wariantów analizy) po aktualizacji wyników. Pierwotne wyniki przedstawiono w rozdziale 9.6.2. AE wnioskodawcy, w ramach aktualizacji wyników AE/BIA/AR nie przedstawiono dodatkowej PSA wskazując na znikomy wpływ na oszacowania. W wyniku przeprowadzonych symulacji stwierdzono, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej technologii [REDACTED] (średni probabilistyczny ICUR oszacowano na [REDACTED] zł/QALY – przyp. Agencji).

Na rysunkach zaprezentowano w ujęciu graficznym rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności (rys. 18) oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, rys. 19).

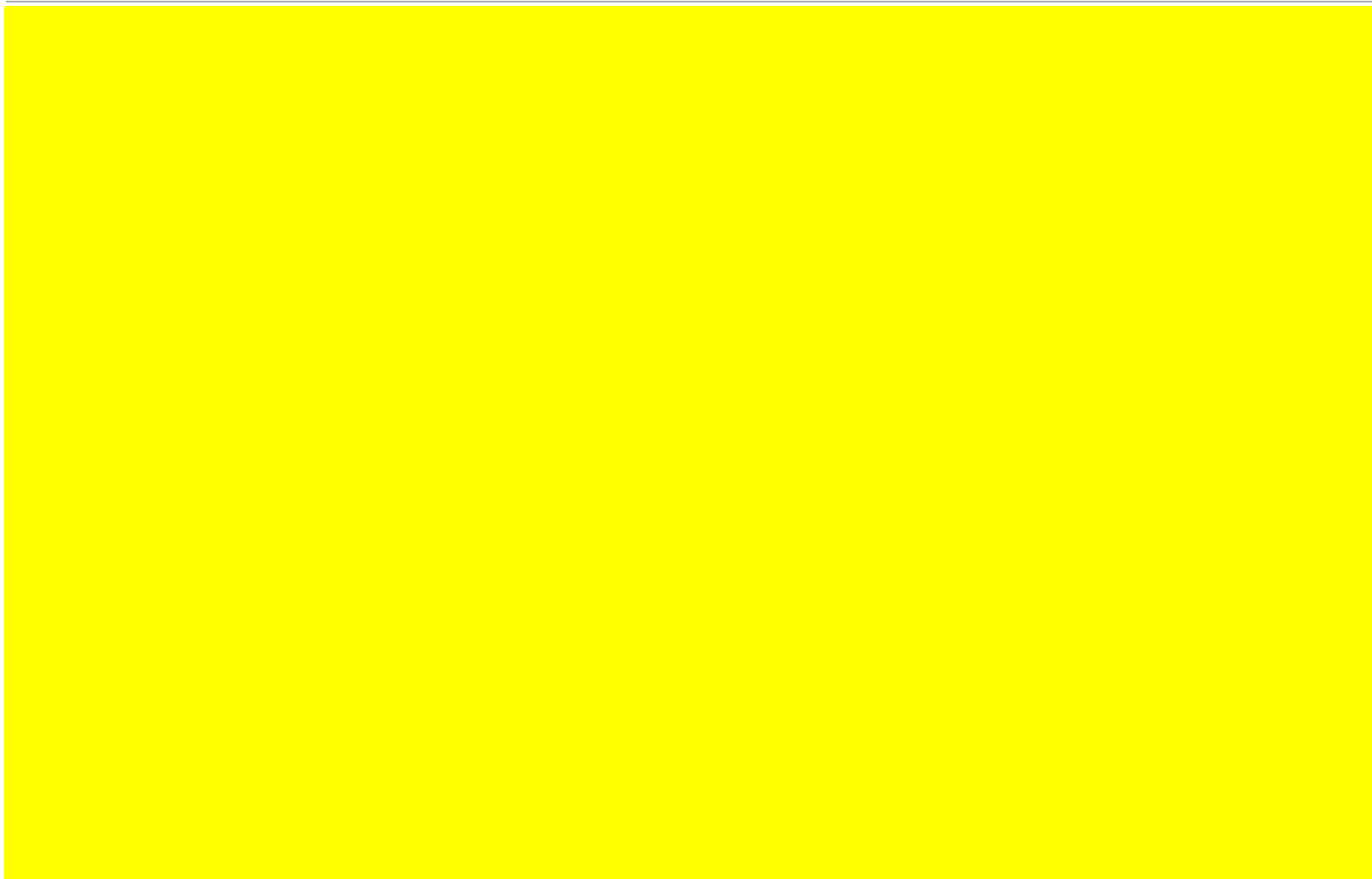




Rysunek 17. Wykres tornado jednokierunkowej analizy wrażliwości - wpływ różnych scenariuszy na wynik analizy podstawowej z perspektywy NFZ [redacted] (opracowanie Agencji na podstawie arkusza *OWSA\_tornado* modelu wnioskodawcy)  
Czerwoną linią zaznaczono aktualną wartość progu opłacalności (175 926 zł/QALY).



**Rysunek 18. Rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)**



**Rysunek 19. Wykres krzywych akceptowalności kosztów (model wnioskodawcy)**  
Czerwoną ramką oznaczono zakres, w którym znajduje się aktualny próg opłacalności.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 61. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W ramach analizy populacja wskazywana jest niespójnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc;</li> <li>chorzy z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny. Ciężki niedobór AAT nie warunkuje stwierdzenia rozedmy płuc (rozpoznanie wtórne); stan niedoboru może być niezdiagnozowany przez wiele lat.</li> </ul>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Interwencję stanowi Respreeza + BSC (Zgodnie z APD i AE jako interwencję ocenianą wskazano uzupełnienie niedoboru inhibitora alfa1-antytrypsyny produktem leczniczym Respreeza)
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Interwencję porównano z aktualnie refundowaną technologią (najlepsza opieka standardowa).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy analizy.
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Wyszukiwanie zostało przeprowadzone prawidłowo
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy: deterministyczną oraz probabilistyczną

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

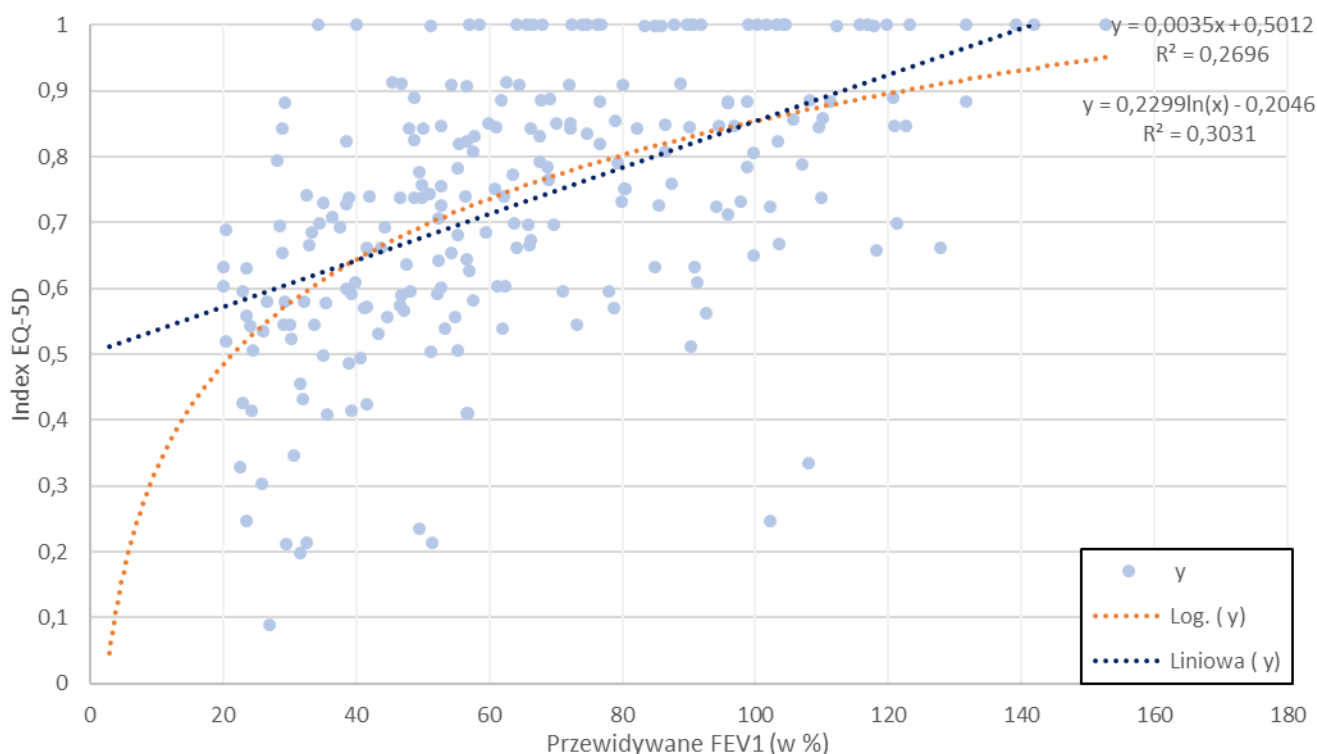
##### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 10. AE wnioskodawcy):

- W badaniu RCT stanowiącym źródło danych klinicznych w modelu (badanie RAPID) nie wykazano istotnego wpływu stosowania leczenia zastępczego AAT na czas przeżycia (przeprowadzenie badania, które pozwoliłoby wykazać taki efekt z odpowiednią mocą statystyczną, byłoby niepraktyczne gdyż wymagałoby bardzo długiego horyzontu obserwacji i liczby pacjentów), a uzyskany w modelu efekt badanej interwencji wynikał z założonego związku między ubytkiem gęstości tkanki płucnej oraz FEV1 a przeżyciem całkowitym. Modelowanie efektu zdrowotnego w oparciu o skuteczność w zakresie surogatów jest zawsze obciążone niepewnością, jednak należy podkreślić, że dostępne wyniki badań dowodzą, iż utrata tkanki płucnej jest wiarygodnym surogatem przeżycia pacjentów z AATD (Green 2016).

### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Struktura modelu, która uwzględnia przeszczep płuc, równocześnie pomijając wpływ wentylacji inwazyjnej lub ciągłej terapii nieinwazyjnej na jakość życia pacjentów (użyteczności stanów zdrowia), w ocenie analityków Agencji ma charakter upraszczający. W szczególności należy zwrócić uwagę na problem dostępności chorych do transplantacji płuc – zgodnie z przyjętą macierzą przejść chorzy pozostają w postępującym stanie rozedmy w przypadku ciężkich zaostrzeń we względnie dobrej jakości życia ( ) niezależnie od możliwości wystąpienia czasowych zaostrzeń choroby (również nieuwzględnionych w modelu) wymagających inwazyjnej terapii mechanicznej czy też dalszego postępowania rozedmy wyrażonej przez proxy (FEV1). W wykorzystanym abstrakcie konferencyjnym Eijofor 2015 można stwierdzić negatywną korelację EQ-5D do FEV1.

W celu weryfikacji powyższego stwierdzenia analitycy Agencji przeprowadzili rekonstrukcję danych IPD przedstawionych w abstrakcie z zastosowaniem narzędzia *PlotDigitizer*<sup>4</sup>. Przybliżony kształt odtworzonych danych (odtworzono 232 (95%) obserwacje na 244 wskazane w abstrakcie) przedstawiono na wykresie poniżej. W ocenie Agencji prawdopodobnym dopasowaniem jest trend logarytmiczny (zakładający malejący przyrost wyniku EQ-5D vs FEV1).



Rysunek 20. Odtworzone dane IPD z publikacji Eijofor 2015 z dopasowaniem trendów - liniowego oraz logarytmicznego (opracowanie Agencji)

Powyższe wskazuje, iż założenie dotyczące jednolitych wartości HSU dla FEV <30% może być nieadekwatne dla analizowanego problemu decyzyjnego. Podobnie czasowy spadek FEV1 (związany z zaostrzeniem) może wpływać na oszacowania QALY, co nie zostało uwzględnione w strukturze modelu.

- Struktura modelu została opracowana na podstawie badania RAPID, w którym modelowane jest kolejne 50 okresów dla interwencji i komparatora – ograniczenie to wpływa na możliwość zmiany charakterystyki populacji wejściowej – np. dla chorych w średnim wieku 45 lat przeprowadzenie oszacowań w horyzoncie dożywotnym (przyjętym w analizie jako osiągnięcie 100 roku życia (51+49) nie jest możliwe.
- W modelu nie uwzględniono różnic między warunkami badania klinicznego a standardem leczenia chorych z POChP (w modelu domyślnie założono adherence na poziomie 100%) w tym lokalnego kontekstu:
  - ekonomiczno-społecznego - dostępność do fizjoterapii/ rehabilitacji / tlenoterapii chorych może być różna, stosowanie się do terapii farmakologicznej może być warunkowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z równocześnie stosowanymi technologiami, co może mieć wpływ na skuteczność terapii z zastosowaniem ocenianego leku. Dodatkowa terapia może stanowić obciążenie pacjenta i zwiększa ryzyko niestosowania się do leczenia (Kuziemski 2018, Bourbeau 2008);

<sup>4</sup> <https://plotdigitizer.com/app> [dostęp 13.07.2023 r.]

- środkowiskowo-behawioralnego – skuteczność terapii w zakresie spowolnienia tempa progresji choroby zależy m. in. od ekspozycji na zanieczyszczenie powietrza pyłami lub dymem (biernie palenie) a także szczepień przeciw grypie (Śliwiński 2014). W literaturze obserwuje się również wpływ przebiegu schorzenia na dalsze przestrzeganie zaleceń (Kardas 2014).
- W przypadku rozkładów parametrów analizy dla masy ciała przyjęto rozkład gamma – jest on częściowo uzasadniony (rozkład od 0 do nieskończoności), aczkolwiek wydaje się (w oparciu o charakterystykę początkową w badaniu), iż rozkład powinien być normalny – analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowania – wpływ na rozrzut wyników PSA ograniczony (zmiana ICUR PSA ██████████).
- Założenie dotyczące *wastage* (marnowanie części dawki leku) związane jest z treścią programu lekowego – zgodnie z ChPL dawka 60 mg/kg mc. jest zalecana, tj. możliwe jest stosowanie większych dawek (w badaniach stosowano również dawki 120 mg/ kg mc.). Stąd też pacjenci stosujący terapię w warunkach domowych mogliby wykorzystać pełną dawkę przepisanego leku zawartą we fiolce bez ponoszenia dodatkowego kosztu substancji czynnej.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 10. AE wnioskodawcy):

- *Nie zidentyfikowano danych, które umożliwiłyby zróżnicowanie użyteczności stanów zdrowia ze względu na tempo utraty gęstości tkanki płucnej, w związku z czym w użyteczności w modelu uzależniono jedynie od stopnia ciężkości obturacji (FEV1 ≥50%, FEV1 30-50%, FEV1 <30%). Biorąc pod uwagę istotny wpływ stosowania produktu Respreeza® na spowolnienie tempa utraty gęstości płuc, przyjęte założenie mogło prowadzić do niedoszacowania efektu zdrowotnego badanej interwencji, a zatem stanowi podejście konserwatywne.*

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- Charakterystyka początkowa chorych pochodzi z badania RAPID, która może nie być zbieżna z charakterystyką populacji polskiej (w szczególności wiek chorych oraz zaawansowanie choroby).
- W ramach analizy celem określenia czasu przejścia między stanami FEV1 uwzględniono charakterystykę chorych w podgrupach FEV1 >50% oraz FEV1 30-50%, nie uwzględniając wpływu wyjściowej wartości FEV1 na czas do progresji choroby wymagającej przeszczepu – przy początkowym FEV1 = 59,76% oraz średniej zmianie rocznej = 1,45 pkt % czas do stanu kwalifikującego się do przeszczepu płuc wynosi w ramieniu placebo ponad 20 lat, natomiast oszacowane wartości czasu przejścia między ww. stanami wynoszą odpowiednio 6,7 oraz 6,6 lat odpowiednio dla zmiany FEV1 >50 -> FEV1 30-50% oraz FEV1 30-50% -> FEV1 <30% (co daje roczne prawdopodobieństwo przejścia z grupy FEV1 >50% do FEV1 <30% dla placebo = 4,86%).
- W modelu nie zostały uwzględnione dane o śmiertelności naturalnej w populacji lokalnej. Śmiertelność związana ze stanem zdrowia została określona poprzez dopasowanie danych o zgonach w populacji brytyjskiej (potencjalnie inny standard leczenia).
- W modelu nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz kosztów pośrednich obciążenia chorobą.
- Ilość fiolek (struktura poszczególnych prezentacji) może istotnie odbiegać od oszacowanej przez wnioskodawcę. Z dużym prawdopodobieństwem większość chorych będzie wymagała max. jedną fiolkę o mocy 5000 mg (wystarczającej dla chorego o masie ciała do 83 kg – ok. 68% chorych) – w ramach analizy średni tygodniowy koszt terapii przekracza koszt jednej fiołki o wskazanej mocy.
- Koszty BSC w modelu zostały określone poprzez indeksację oszacowań przeprowadzonych w AWA Prolastin – struktura świadczeń oraz wysokość kosztów uwzględniona w cytowanej analizie może nie odwzorowywać rzeczywistego schematu i obciążenia związanego z najlepszą terapią standardową, w tym wycen poszczególnych świadczeń i leków.
- Koszt ryczałtu za diagnostykę / monitorowanie terapii został określony na podstawie dostępnych online cenników wybranych podmiotów gospodarczych.
- Użyteczności stanów zdrowia:
  - zależne od poziomu FEV1 określono z zastosowaniem abstraktu konferencyjnego (Ejiofor 2015), brak jest szczegółowych informacji dotyczących analizowanej populacji. Należy dodatkowo wskazać, że w abstrakcie ok 17% populacji deklarowało pełną jakość zdrowia, co w przypadku POChP może nie być wartością wiarygodną;

- o związane z przeszczepem płuc określono z zastosowaniem publikacji Anyanwu 2001, w której przedstawiono ocenę stanów zdrowia u chorych z Wielkiej Brytanii oczekujących na przeszczep i po przeszczepie, dane zbierano w okresie 3-6 miesięcy w roku 1998. Dane oceniono wyłącznie ze względu na typ przeszczepu (ankieta anonimowa, realnie brak charakterystyki chorych) – pojedynczy/podwójny płuc lub jednoczesny przeszczep serca i płuc.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził walidację wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 74):

*Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:*

- *przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft Excel);*
- *przeprowadzono analizę kodu (VBA, ang. Visual Basic for Application) w modelu;*
- *sprawdzono poprawność wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;*
- *sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.*

*Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony (...).*

*Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.*

W ocenie analityków Agencji model funkcjonuje poprawnie w predestynowanym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych dla wariantu podstawowego. Wprowadzenie alternatywnych danych dot. wieku populacji wyjściowej (np. 40 lat) powoduje błędy związane z szacowaniem wyników powyżej 50 cykli (brak odpowiedniej liczby wierszy w skoroszycie).

Stwierdzono błąd w zakresie korekty połowy cyklu, który nie wpływał na oszacowania analizy podstawowej.

Przedstawiony w dokumencie elektronicznym wykres tornado zmodyfikowano w celu przedstawienia rozrzutu wyników (pierwotnie prosty wykres kolumnowy).

#### Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których oceniano terapię z zastosowaniem ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy.

W analizie uwzględniono 10 publikacji dla 7 przeprowadzonych analiz opłacalności różnych terapii bazujących na podawaniu dożylnego inhibitora alfa1-antytrypsyny oraz 4 analizy HTA dla leku Respreeza – walijskiej (AWMSG 2016), irlandzkiej (NCPE 2016), szkockiej (SMC 2016) oraz brytyjskiej (NICE 2018) agencji HTA.

Wyniki przeprowadzonych analiz (przedstawionych w rozdziałach 4.3. oraz 4.4. AE wnioskodawcy) wskazują, iż stosowanie technologii wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym wyrażonym w QALY lub LY. Równocześnie współczynniki kosztów-żyteczności i kosztów efektywności znacząco przekraczają przyjęte w analizach progi opłacalności, które po przeliczeniu wartości waluty lokalnej na PLN są wyższe niż w warunkach polskich.

Na szczególną uwagę zasługuje analiza NICE 2018, która bazuje na tym samym modelu elektronicznym i zbliżonych założeniach. Pomijając siłę nabywczą pieniądza, istotnie różną między Wielką Brytanią a Polską<sup>5</sup>. Skorygowane przez ERG wyniki wnioskodawcy są zbliżone do przedstawionych w niniejszej analizie. Analiza ERG (Edwards 2018), w której zastosowano alternatywne wartości m.in. skuteczności, śmiertelności, dostępności do przeszczepu płuc wykazało istotny wzrost wartości wskaźnika ICUR, dla części scenariuszy zdominowanie technologii względem BSC.

<sup>5</sup> W 2022 roku parytet siły nabywczej (PPP, ang. *purchasing power parity*) w porównaniu z USA wynosił: dla UK 0,681, natomiast dla Polski – 1,888 (<https://data.oecd.org/conversion/purchasing-power-parities-ppp.htm> [dostęp: 13.07.2023 r.] – stosunek względny UK/PL = 0,361.

### Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca uwzględnił publikacje Tanash 2010 (rejestr szwedzki, dane chorych z AATD gromadzone od 1991 r.) oraz Seersholm 1995 (rejestr duński, chorzy z POChP, dane gromadzone od 1978 r.). W publikacjach przeprowadzono długoterminową ocenę śmiertelności chorych z deficytem AAT.

Przedstawione w publikacjach wartości przeżyć ogólnych w istotny sposób odbiegają od wyników modelowania w kohorcie BSC (pacjenci w rejestrach nie stosowali terapii suplementacji AAT).

Wyniki walidacji zewnętrznej przedstawiono w rozdziale 7.3. AE wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne dokonano celem weryfikacji strukturalnej oraz logicznej spójności wyników. Ze względu na brak dodatkowych danych pozwalających na przeprowadzenie alternatywnych oszacowań odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych Agencji.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Respreeza, preparatu zawierającego substancję czynną ludzki inhibitor alfa1-proteinazy (również alfa1-antytrypsyna), w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji, jako leczenie podtrzymujące w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u pacjentów z wrodzonym, ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono najlepszą terapię standardową (BSC), które obejmuje: farmakoterapię leczenia POChP, tlenoterapię, rehabilitację oddechową i antybiotykoterapię zaostrzeń.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] zł/QALY, wartość ta znajduje się [redacted] aktualnego proggu opłacalności (175 926 zł/QALY).

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN):

- Respreeza 1 000 mg [redacted] zł/opak.;
- Respreeza 4 000 mg [redacted] zł/opak.;
- Respreeza 5 000 mg [redacted] zł/opak.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu, w którym przebieg choroby modelowany jest surogatem, uwzględniono upraszczające założenia dotyczące przebiegu choroby, nie uwzględniono perspektywy społecznej;
- Nieaktualnością założeń i struktury kosztów dotyczących zarządzania chorobą, w tym leczenia zgodnego z wytycznymi profilaktyki POChP;
- Uwzględnieniem użyteczności stanów zdrowia nieadekwatnych do lokalnych warunków epidemiologicznych;
- Niska jakość danych literaturowych.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii.

### Analiza wielokryterialna

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził dodatkową analizę – zgodnie z publikacją Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA). Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich (MCDA 2020 - powstałym przy współudziale konsorcjum firm HTA oraz Sanofi, tj. podmiotu odpowiedzialnego dla wnioskowanej technologii).



Publikacja ta stanowi propozycję dodatkowej metody oceny leków w nieonkologicznych chorobach rzadkich, do których można zaliczyć niedobór inhibitora alfa1-proteinazy (alfa1-antytrypsyny).

Należy zaznaczyć, iż w aktualnych warunkach refundacyjnych, zgodnie z Ustawą o refundacji oraz Wytycznymi oceny technologii medycznych w wersji 3.0 (wytyczne HTA) nie przewidziano alternatywnych instrumentów oceny efektywności kosztowej względem wylistowanych w Wytycznych HTA dla leków znajdujących się na klasycznej ścieżce refundacyjnej (tj. nieznajdujących się na listach technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej oraz o wysokim poziomie innowacyjności [na podstawie art. 24. Ust. 1 pkt. 1 ustawy o refundacji], które wymagają złożenia wniosku refundacyjnego wraz z analizami określonymi w art. 25 pkt 14. lit. c Ustawy o refundacji).

W związku z powyższym przedstawione wyniki „analizy wielokryterialnej” należy traktować jako dodatkowe, nie natomiast jako główny instrument decyzji refundacyjnej.

## 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 elektroniczną 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

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Respreeza (ludzki inhibitor alfa<sub>1</sub>-proteinazy), stosowanego w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT; zwanym także niedoborem inhibitora alfa<sub>1</sub>-proteinazy), w ramach proponowanego programu lekowego

##### Populacja

Populację docelową stanowią chorzy spełniający łącznie poniższe kryteria (BIA Wnioskodawcy rozdz. 8):

- ciężki wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) (A1AT), z udokumentowanym stężeniem A1AT < 11µM (0,5 g/l), potwierdzony badaniem genetycznym – genotypy ZZ, SZ, Z(null), (null,null) lub inne rzadkie warianty niedoborowe;
- rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej;
- wartość należna FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70%, FEV1/FVC < DGN (dolnej granicy normy);
- niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- wiek ≥18 roku życia;
- udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy począwszy od 1 stycznia 2023 roku do grudnia 2025.

##### Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Respreeza nie będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych.

W scenariuszu nowym założono, że produkt leczniczy Respreeza będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych w ramach proponowanego programu lekowego.

##### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono, że produkt leczniczy Respreeza będzie finansowany w ramach programu lekowego

##### Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z polskiego rejestru osób z niedoborami AAT uzyskanych od [REDACTED]

**Tabela 62. Liczebność populacji docelowej chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w wariantach podstawowym (minimalnym - maksymalnym)**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 8.1; [REDACTED] aktualna liczba zdiagnozowanych chorych w wieku powyżej 18 r.ż. z potwierdzonym fenotypowaniem lub genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc; ^ szczegółowe kryteria kwalifikacji tj. niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B, gotowość pacjenta do podjęcia leczenia w programie lekowym.

### Komentarz:

Zdaniem wnioskodawcy „oszacowanie liczebności populacji chorych z wrodzonym niedoborem AAT na podstawie danych literaturowych ma ograniczoną wiarygodność. Uzyskane liczebności znacząco różnią się w zależności od wyboru danych źródłowych, które są wysoce heterogeniczne – odnotowano znaczne różnice w zależności od wykorzystanej techniki analizy genetycznej, charakterystyki populacji czy wielkości przebadanej próby. Poza tym różnice w obrębie tych samych populacji, wynikają z nielosowego doboru prób. Wobec czego nie jest możliwe jednoznaczne oszacowanie wielkości rzeczywistej populacji chorych z wrodzonym niedoborem AAT na podstawie opublikowanych analiz epidemiologicznych. Wydaje się, że najbardziej wiarygodnym źródłem danych dotyczącym liczby rzeczywiście diagnozowanych chorych z wrodzonym niedoborem AAT w Polsce jest rejestr chorych na AAT”. (...) „W związku z brakiem aktualnych danych z rejestru chorych (ostatnie opublikowane dane z rejestru pochodzą z 2015 roku - 67 chorych) zwrócono się z prośbą o aktualne informacje epidemiologiczne do [REDACTED]. Zgodnie z wiedzą [REDACTED] aktualnie w Krajowym Rejestrze Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyny z potwierdzonym fenotypowaniem lub genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem Alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc ujęte jest [REDACTED] dorosłych chorych” (źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 8.1).

### Udziały

**Tabela 63. Udziały rynkowe**

Interwencja	scenariusz istniejący			[REDACTED]		
	I rok	II rok	III rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udziały Respreeza	0%	0%	0%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udziały brak aktywnego leczenia	100%	100%	100%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 9; \*Potencjalnie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego od stycznia 2023 roku (założony rok wprowadzenia refundacji) mogliby rozpocząć leczenie już w pierwszym roku refundacji leku Respreeza. Założenie takie uznano jednak za nierealistyczne zarówno ze względu na czas wymagany na rozruch programu jak i na stopniowe budowanie doświadczenia polskich klinicystów ze stosowaniem ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy. Z tego też względu, uznano, że docelowy udział produktu leczniczego Respreeza (tj. 100%) zostanie osiągnięty w 2 roku refundacji.

### Koszty

W analizie podstawowej uwzględniono bezpośrednio koszty:

- koszt leczenie zastępczego AAT:
  - koszt leku Respreeza;
  - koszt podania leku Respreeza;
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym;
- koszty leczenia rozedmy płuc;
- koszt przeszczepienia płuc.

Wnioskodawca nie zidentyfikował kosztów niemedycejszych i kosztów pośrednich. Zaktualizowane koszty na 2023 r. przedstawiono w aneksie wnioskodawcy w rozdz. 1. Aktualizacja kosztów obejmowała: hospitalizację związaną z wykonaniem programu, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, badanie tomografii komputerowej, ceny jednostkowe badań laboratoryjnych, genetycznych oraz badań obrazowych, wykorzystane do kalkulacji ryczałtu za diagnostykę, koszty stanów zdrowotnych (leczenia rozedmy płuc), koszt przeszczepienia jednego płuca, koszt przeszczepienia obu płuc, koszt miligrama azatiopryny, cyklosporyny, prednizonu, koszt bronchoskopii, koszt wizyty ambulatoryjnej – W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (BIA Wnioskodawcy – aneks rozdz. 1).

**Tabela 64. Koszty roczne przyjęte w analizie wpływu na budżet, zł**

Kategoria kosztowa						
Koszt leku Respreeza				-	-	-
Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia, w tym:	3 830,17	0,00	0,00	-	-	-
• Jednorazowy koszt kwalifikacji do programu	1 435,50	0,00	0,00	-	-	-
• Koszt hospitalizacji związanej z inicjacją leczenia (3 podania)	2 394,66	0,00	0,00	-	-	-
Koszt podania leku i monitorowania leczenia, w tym:	1 250,23	1 250,23	1 250,23	-	-	-
• Koszt badań	540,70	540,70	540,70	-	-	-
• Koszt wizyt związanych z wydaniem leku i monitorowaniem (4 wizyty w trybie ambulatoryjnym)	709,53	709,53	709,53	-	-	-
Koszt średni leczenia POChP	4 734,68	5 118,02	5 421,73	4 739,26	5 125,57	5 377,64
Koszt średni przeszczepienia płuc						
Koszty łączne						

Źródło: model wnioskodawcy; ^koszt roczny ważony w 1 roku terapii (pierwsze 3 wizyty odbywają się w specjalistycznym ośrodku – koszt wyłącznie części leków podanej pacjentowi (bez niewykorzystanej części leku) - wastage); skrót: POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

#### Koszt leczenia AAT

Średni roczny koszt leku Respreeza obliczono na podstawie założeń (BIA Wnioskodawcy rozdz. 10):

- dawkowania leku Respreeza w programie lekowym 60 mg/kg masy ciała raz w tygodniu;
- średniej masy ciała pacjentów w badaniu RAPID
- wnioskowanych cen jednostkowych produktu Respreeza w wariacie
- rozkładu zużycia fiolek o poszczególnych mocach: 1 000 mg, 4 000 mg oraz 5 000 mg oszacowanego na podstawie rozkładu normalnego masy ciała chorych z badania RAPID;
- w oparciu o przyjęto, że podawanie leku odbywać się będzie w warunkach domowych, w związku z czym zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń płatnik publiczny będzie finansował pełne fioleki leku (tj. z uwzględnieniem kosztu niewykorzystanej części leku), z wyjątkiem trzech pierwszych podań w pierwszym roku terapii, które odbywają się w ośrodku specjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego i wówczas płatnik ponosi koszty w zależności od ilości podanego leku.

**Tabela 65. Roczny koszt leku Respreeza zł**

Rodzaj opakowania Respreeza			
Zapotrzebowanie na fioleki (fioleki/pacj.) <sup>^</sup>			
Rzeczywiste zużycie fiolek (fioleki/pacj.) <sup>^</sup>			
Koszt opakowania			

Rodzaj opakowania Respreeza			
[redacted]			
Koszt roczny bez uwzględnienia wastage*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]		
Koszt roczny z uwzględnieniem wastage*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]		
Koszt roczny ważony – 1 rok**	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]		
Koszt roczny ważony - od 2 roku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]		

Źródło: model wnioskodawcy; BIA Wnioskodawcy rozdz. ;10.1<sup>^</sup> dawka zależna od masy ciała (60 mg/kg), oszacowanie na podstawie rozkładu normalnego masy ciała chorych z badania RAPID; \* liczba zużytych fiolek × cena za fiolkę × roczna liczba podań; \*\* w pierwszym roku terapii pierwsze 3 wizyty odbywają się w specjalistycznym ośrodku – koszt wyłącznie części leków podanej pacjentowi (bez niewykorzystanej części leku) (wastage).

### Koszt podania leku Respreeza

Założono, że pierwsze 3 podania leku Respreeza będą rozliczane poprzez świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 82/2023/DGL). Całkowity koszt świadczenia wynosi 798,22 zł. Koszt podania leku będzie naliczony wyłącznie w pierwszym roku leczenia.

W analizie przyjęto, że zostanie utworzone świadczenie „leczenie w warunkach domowych”, którego koszt będzie zawarty w wycenie ludzkiego inhibitora alfa<sub>1</sub>-proteinazy. Pacjent będzie odbywał co 3 miesiące wizytę ambulatoryjną w celu otrzymania recepty na lek. Wycena świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, w celu wydania leku świadczeniobiorcom – kontynuacja leczenia wynosi 177,38 zł (NFZ 82/2023/DGL). Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym lek może zostać wydany pacjentowi na okres nie dłuższy niż 3 miesiące, natomiast badania związane z monitorowaniem leczenia należy wykonywać raz na 6 miesięcy. Przyjęto, że w czasie dwóch wizyt w trybie ambulatoryjnym zostaną wykonane zarówno badania związane z monitorowaniem leczenia jak i wydany lek. Natomiast dwie wizyty będą związane wyłącznie z wydaniem leku.

### Koszt kwalifikacji do programu – badania diagnostyczne

Tabela 66. Kalkulacja rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie - badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu, zł

Badanie przy kwalifikacji	liczba / rok	Cena	Koszt roczny
1) stężenie A1AT (pomiar metodą nefelometryczną)	1	47,12	47,12
2) badanie genetyczne – wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat programu zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości dla danego testu (dopuszczalne wyniki w dokumentacji medycznej);	1	382,08	382,08 zł
3) spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, pletyzmografia całego ciała i ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO;	1	339,61	339,61
4) tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej, badanie wykonane do 12 miesięcy przed włączeniem do programu;	1	464,00	464,00
5) pomiar wzrostu i masy ciała;	1	0,00	0,00
6) badania wirusologiczne w kierunku zakażeń HAV, HBV, HCV, HIV;	1	172,97	172,97
7) stężenie przeciwciał IgA.	1	29,72	29,72
jednorazowy koszt kwalifikacji			1 435,50

Źródło: model wnioskodawcy

### Koszt badań

Tabela 67. Kalkulacja rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie, zł

Monitorowanie leczenia (ośrodek wysokospecjalistyczny) – co 6 miesięcy	liczba / rok	Cena	Koszt roczny
stężenie A1AT przed wykonaniem wlewu leku (pomiar metodą nefelometryczną)	2	47,12	94,25
spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO	2	223,23	446,45
pomiar masy ciała celem dostosowania dawki na kolejny okres leczenia	2	0,00	0,00
roczny koszt monitorowania			540,70

Źródło: model wnioskodawcy

### Koszt leczenia rozedmy płuc

W analizie wpływu na budżet wykorzystano średni koszt leczenia rozedmy płuc z trzech lat obejmujących horyzont analizy oszacowany na podstawie zaczerpniętego z modelu ekonomicznego rozkładu pacjentów w kolejnych latach w stanach zdrowych zależnych od FEV1 oraz tempa ubytku gęstości tkanki.

### Koszt przeszczepienia płuc

W analizie przyjęto, że koszt procedury przeszczepienia płuc jest naliczany jednorazowo wszystkim nowym pacjentom przechodzącym do stanu „przeszczepienie płuc”. Koszt procedury przeszczepienia płuc ustalono na podstawie Zarządzenia NFZ 21/2023/DSOZ. Dodatkowo w każdym kolejnym cyklu naliczany jest koszt leczenia immunosupresyjnego.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano średni koszt przeszczepienia płuc z trzech lat obejmujących horyzont analizy oszacowany na podstawie zaczerpniętego z modelu ekonomicznego rozkładu pacjentów w kolejnych latach w stanach zdrowotnych zależnych od wykonania przeszczepienia.

Przyjęto, że pacjenci przyjmują leki zawierające prednizon, cyklosporynę i azatioprynę. Całkowity roczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej na cykl wynosi [redacted].

Ponadto założono, że wizyty kontrolne po przeszczepieniu płuc odbywają się co kwartał. W analizie przyjęto również, że pacjenci po przeszczepieniu płuc korzystają z jednej wizyty kontrolnej u specjalisty w ciągu 3 miesięcy. Założono, że na co drugiej wizycie wykonywana jest bronchoskopia. Średni koszt wizyty z wykonaniem bronchoskopii wynosi 541,08 zł. Koszt wizyty bez wykonania bronchoskopii wynosi 125,25 zł.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

źródło: \*BIA Wnioskodawcy rozdz. 8.1; \*BIA Wnioskodawcy rozdz. 8.3; \*\*\*BIA Wnioskodawcy rozdz. 9.1.2

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w wariancie podstawowym, zł

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]			Perspektywa NFZ [redacted]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Wydatki na Respreeza	0	0	0	0	0	0
Wydatki całkowite	155 937	169 132	182 327	155 937	169 132	182 327
<b>Scenariusz nowy</b>						
Wydatki na Respreeza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Wydatki na Respreeza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

źródło: BIA Wnioskodawcy aneks rozdz. 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym i maksymalnym przedstawiono w BIA Wnioskodawcy – aneks rozdz. 3.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 70. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego																
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z polskiego rejestru osób z niedoborami AAT uzyskanych od [redacted]. Wnioskodawca wskazał, że w związku z brakiem aktualnych danych z rejestru chorych (ostatnie opublikowane dane z rejestru pochodzą z 2015 roku 67 chorych) zwrócono się z prośbą o aktualne informacje epidemiologiczne do [redacted] (powyżej 18 r.ż.) jest obecnie ujętych w Krajowym Rejestrze Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyny z potwierdzonym fenotypowaniem/genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem Alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej <11uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc. Zidentyfikowane przez wnioskodawcę dane literaturowe dotyczące liczebności populacji chorych z wrodzonym niedoborem AAT są niejednoznaczne.																
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-																
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?	TAK	Dane dotyczące praktyki klinicznej zostały przedstawione w rozdziale 3.3.																
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym roczna wielkość dostaw, wyrażona w liczbie opakowań leku Respreeza <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ [redacted]</li> <li>▪ [redacted]</li> <li>▪ [redacted]</li> </ul> W analizach wnioskodawcy przedstawiono oszacowanie liczby zrefundowanych opakowań Respreeza w scenariuszu nowym w horyzoncie 3 letnim. <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> <tr> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> <td>[redacted]</td> </tr> </table> <p>Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 13.1</p> Istnieją rozbieżności odnośnie liczby opakowań przedstawionych w analizach i we wniosku refundacyjnym.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]															
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]															
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]															
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]															
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji																

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych z polskiego rejestru osób z niedoborami AAT uzyskanych [redacted]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi kolejno [redacted] refundacji leku Respreeza. W scenariuszu nowym w wariancie podstawowym, liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Respreeza oszacowana w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii [redacted].

Zdaniem wnioskodawcy „wydaje się, że najbardziej wiarygodnym źródłem danych dotyczącym liczby rzeczywiście diagnozowanych chorych z wrodzonym niedoborem AAT w Polsce jest rejestr chorych na AAT.” Na podstawie dostępnych danych z 2015 roku skumulowana liczba chorych z niedoborem AAT wynosi 67 osób, jednak w opinii w wnioskodawcy wydaje się, że liczba ta jest mocno niedoszacowana. W związku z brakiem aktualnych danych z rejestru chorych, wnioskodawca uzyskał informacje epidemiologiczne na podstawie opinii eksperta klinicznego. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w dużej mierze będzie tożsama z liczbą osób obecnie ujętych w Krajowym Rejestrze Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyny z potwierdzonym fenotypowaniem/genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem Alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej < 11 uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc i wynosi maksymalnie ok. [redacted].

Wnioskodawca wskazał, że ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Respreeza oraz jego udział docelowy, a także oszacowanie kosztu przeszczepienia płuc obarczone jest istotną niepewnością, bowiem wybór konkretnych preparatów immunosupresyjnych i ich dawek może być określony odmiennie od przyjętych w analizie założeń. Wnioskodawca podkreślił, że ze względu na bardzo niski odsetek pacjentów, u których wykonuje się przeszczepienie płuc w warunkach polskich, skala powyższej niepewności nie wpływa znacząco na ostateczne wyniki analizy.

#### Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy rozdz. 16)

- „Pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Respreeza oraz jego udział docelowy. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie a priori (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo trudne, ze względu na mnogość czynników, które mogą mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez Respreeza po wprowadzeniu jego refundacji w scenariuszu nowym, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby pacjentów leczonych lekiem Respreeza we wnioskowanym programie.”
- „Część elementów uwzględnionych w ramach oszacowania kosztu przeszczepienia płuc obarczonych jest istotną niepewnością – wybór konkretnych preparatów immunosupresyjnych i ich dawek może być określony odmiennie od przyjętych założeń (w szczególności, dawki dopasowuje się indywidualnie i modyfikuje wraz z upływem czasu), nie odnaleziono informacji dotyczących standardów prowadzenia diagnostyki u pacjentów po przeszczepieniu. Pomimo skali tej niepewności, nie wpływa ona znacząco

<sup>6</sup> DDD dla ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy, określone przez WHO (źródło: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B02AB02](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B02AB02))



na ostateczne wyniki analizy ze względu na bardzo niski odsetek pacjentów u których wykonuje się przeszczepienie płuc w warunkach polskich.”

### Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez Agencję

- Wnioskodawca nie przedstawił w zaktualizowanych analizach, założeń przyjętych ostatecznie w wariantach analizy wrażliwości. Założenia wariantów analizy wrażliwości znajdują się jedynie w pierwotnych analizach z 2021 r w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 14. Zdaniem wnioskodawcy ze względu na znikomy wpływ aktualizacji kosztów w 2023 r. na wyniki inkrementalne, odstąpiono od przedstawiania wyników analizy wrażliwości w zaktualizowanych analizach, a wyniki zamieszczono jedynie w załączonym modelu elektronicznym.
- Na podstawie dostępnych danych z 2015 roku skumulowana liczba chorych z niedoborem AAT wynosi 67 osób, jednak w opinii wnioskodawcy wydaje się, że liczba ta jest mocno niedoszacowana. W związku z brakiem aktualnych danych z rejestru chorych, wnioskodawca uzyskał informacje epidemiologiczne na podstawie [redacted]. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w dużej mierze będzie tożsama z liczbą osób obecnie ujętych w Krajowym Rejestrze Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyny z potwierdzonym fenotypowaniem/genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem Alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc i wynosi maksymalnie [redacted] (BIA Wnioskodawcy rozdz. 8.1).
- Zdaniem wnioskodawcy „wydaje się, że najbardziej wiarygodnym źródłem danych dotyczącym liczby rzeczywiście diagnozowanych chorych z wrodzonym niedoborem AAT w Polsce jest rejestr chorych na AAT. Poza tym ze względu na brak powszechnych badań przesiewowych w kierunku diagnozy niedoborów AAT, a także trudności w diagnozie wynikające z przebiegu choroby tj. pozostawanie w utajonej postaci przez dłuższy okres życia czy podobieństwo do POChP czy astmy, liczba rzeczywiście diagnozowanych pacjentów zdecydowanie odbiega od liczebności otrzymywanych z oszacowań epidemiologicznych” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 8.1).
- Wśród ograniczeń wpływających na oszacowane wartości wpływu na budżet płatnika wymienić można również oszacowanie kosztu przeszczepienia płuc w roku pierwszym – należy wskazać, iż jest to koszt niepodzielny, tj. wystąpienie zdarzenia u jednego pacjenta generuje koszt ok. 220 tys zł. w danym roku, w modelu BIA jest to natomiast oszacowanie węższe o prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia (procentowy udział kohorty chorych znajdujących się w cyklu *Lung transplant (Year 1)* [patrz - model do AE wnioskodawcy]). Należy mieć na uwadze, że zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stosowanie leku, który, zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, spowalnia proces choroby i pozwala na wydłużenie czasu oczekiwania na przeszczep, co może mieć wpływ na liczbę wykonanych transplantacji (potwierdzają to wyniki oszacowań wskazujące na inkrementalny koszt transplantacji w trzecim w kolejnych latach względem ramienia BSC oraz analiza przepływu pacjentów w modelu ekonomicznym do AE [Markov trace], gdzie kohorta pacjentów znajdujących się w stanie po transplantacji jest istotnie większa względem BSC).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, zakładając zmienność najbardziej istotnych parametrów. Założenia wariantów analizy wrażliwości znajdują się jedynie w pierwotnych analizach z 2021 r. w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 14. Wnioskodawca nie przedstawił w zaktualizowanych analizach, założeń przyjętych ostatecznie w wariantach analizy wrażliwości. Zdaniem wnioskodawcy ze względu na znikomy wpływ aktualizacji kosztów w 2023 r. na wyniki inkrementalne, odstąpiono od przedstawiania wyników analizy wrażliwości w zaktualizowanych analizach, a wyniki zamieszczono jedynie w załączonym modelu elektronicznym.

Tabela 71. Zestawienie wydatków inkrementalnych analizy wrażliwości [redacted], zł

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]


Źródło: Model wnioskodawcy; \* różnica między wyda kami w scenariuszu nowym i scenariuszu aktualnym; ^ obliczenia własne Agencji w zakresie procentowej zmiany wyników wariantu analizy wrażliwości względem wariantu analizy podstawowej

Tabela 72. Zestawienie wydatków inkrementalnych analizy wrażliwości \_\_\_\_\_, zł



Źródło: Model wnioskodawcy; \* różnica między wydatkami w scenariuszu nowym i scenariuszu aktualnym; ^ obliczenia własne Agencji w zakresie procentowej zmiany wyników wariantu analizy wrażliwości względem wariantu analizy podstawowej

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy jest określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Respreeza (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy), stosowanego w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT; zwanym także niedoborem inhibitora alfa 1-proteinazy), w ramach proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania Respreeza w analizowanym wskazaniu będzie wiązało się

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych analizy w perspektywie płatnika publicznego dotyczy

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej

(AR Wnioskodawcy aneks rozdz. 4.1).

Wysokości uwolnionych środków, wynikających z wprowadzenia zaproponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego, przedstawiono poniżej. Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet. W obliczeniach posłużono się najnowszym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 20/06/2023) oraz

(AR Wnioskodawcy aneks rozdz. 4.1).

**Tabela 73. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia proponowanego rozwiązania, zł**


Źródło: AR Wnioskodawcy aneks rozdz. 4.1

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku wprowadzenia zakładanego rozwiązania wynosi rocznie.

**Tabela 74. Bilans wydatków płatnika, zł**

Scenariusz	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Maksymalne dodatkowe wydatki wynikające z analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny)			
Uwolnione środki wynikające z analizy racjonalizacyjnej			
Bilans wydatków			

Źródło: AR Wnioskodawcy aneks rozdz. 4.2

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi do programu lekowego

#### **Dawkowanie:**

Założenie dotyczące wastage (marnowanie części dawki leku) związane jest z treścią programu lekowego – zgodnie z ChPL dawka 60 mg/kg mc. jest zalecana, tj. możliwe jest stosowanie większych dawek (w badaniach stosowano również dawki 120 mg/ kg mc.). Stąd też pacjenci stosujący terapię w warunkach domowych mogliby wykorzystać pełną dawkę przepisanego leku zawartą w fiolece bez ponoszenia dodatkowego kosztu substancji czynnej.

#### **Dodatkowe prośby ze zlecenia kierowane do Agencji:**

- 1) Minister w zleceniu zwrócił się do Agencji "z uprzejmą prośbą o weryfikację konieczności wykonywania pletyzmografii całego ciała przy kwalifikacji pacjenta do przedmiotowego programu lekowego."

Agencja zwróciła się do trzech ekspertów klinicznych z pytaniem o zasadność wykonywania takiego badania. Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA, Agencja nie otrzymała odpowiedzi w tej sprawie.

Pletyzmografia (określana też jako bodypletyzmografia, od ang. body pletysmography) to badanie czynności płuc, które pozwala na ocenę całkowitej ilości powietrza zawartej w płucach (total lung capacity – TLC). Po najgłębszym wydechu w płucach pozostaje pewna ilość powietrza, której nie można wydmuchać. Jest to tzw. objętość zalegająca (residual volume – RV), której nie można zmierzyć za pomocą spirometrii.

Ponadto dzięki pletyzmografii można ocenić opór, jaki drogi oddechowe stawiają przepływającemu przez nie powietrzu, co w sposób pośredni umożliwia ocenę stopnia obturacji (zwężenia) oskrzeli.

Przeciwwskazania i przygotowanie są takie same jak w przypadku spirometrii. Pacjent cierpiący na klaustrofobię powinien poinformować o tym lekarza przed badaniem (badanie jest przeprowadzane w kabinie).

Najważniejsze wskazania do pletyzmografii to ocena objętości płuc w celu potwierdzenia restrykcji, czyli zmniejszenia całkowitej pojemności płuc (restrykcję stwierdza się w przebiegu większości chorób śródmiąższowych). **U chorych na POChP ocena taka może być wskazana, gdy wynik spirometrii wskazuje na możliwość współistnienia zmian restrykcyjnych. Ponadto pletyzmografię wykonuje się w celu oceny oporu dróg oddechowych u osób, które nie są w stanie prawidłowo wykonać manewru forsownego wdechu.**

Najważniejsze wyniki otrzymywane podczas badania to TLC (total lung capacity; całkowita pojemność płuc, czyli ilość powietrza w płucach), RV (residual volume; objętość zalegająca, czyli ilość powietrza, która zostaje w płucach po wykonaniu możliwie najgłębszego wydechu), a także ich stosunek, czyli RV/TLC. TLC służy do oceny obecności i nasilenia zmian restrykcyjnych, czyli polegających na zmniejszeniu objętości płuc. Na podstawie spirometrii można powziąć podejrzenie restrykcji, **jej potwierdzenie wymaga jednak wykonania pletyzmografii.**

Źródło: [https://www.mp.pl/pacjent/badania\\_zabiegi/54219.pletyzmografia](https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/54219.pletyzmografia)

Wykonywanie pletyzmografii całego ciała nie znajduje odzwierciedlenia zarówno w przeprowadzanych badaniach klinicznych, gdzie nie dokonywano oceny skuteczności leku za pomocą pletyzmografii jak i wytycznych praktyki klinicznej (m. in. ERS 2017), gdzie nie wymienia się tej metody w kontekście kwalifikacji do leczenia AATD.

- 2) Ponadto, Minister zwrócił się „z prośbą o ocenę, czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części »Monitorowanie programu lekowego« uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowej terapii”.

Biorąc pod uwagę zakres parametrów ocenianych w badaniach klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej można uznać, że wymienione w części »Monitorowanie programu lekowego« w programie lekowym wskaźniki efektywności terapii są właściwe, jednakże można rozważyć dodanie dwóch parametrów oceny skuteczności leczenia, tj. ocenę jakości życia wg kwestionariusza oddechowego SGRQ (ang. St George's Respiratory Questionnaire) oraz ocenę wydolności wysiłkowej na podstawie stopniowanego marszowego testu wahadłowego ISWT (ang. incremental shuttle walk test).

Ewentualne wątpliwości może budzić potrzeba wykonywania „pletyzmografii całego ciała”, co opisano wyżej w punkcie 1.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Respreeza (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy) we wskazaniu ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny i rozedma płuc przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5-6 lipca 2023 przy zastosowaniu słowa kluczowego Respreeza, human inhibitor alfa-1 proteinase, Zemaira. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje pozytywne dwóch instytucji (w tym jedna warunkowo) i trzy rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwe spowolnienie niszczenia tkanki płuc w porównaniu do placebo (CADTH), niewielką rzeczywistą korzyść (HAS). W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak opłacalności kosztowej leczenia, brak wystarczająco solidnych analiz klinicznych i ekonomicznych, nie wykazano poprawy w zakresie zaostrzeń płucnych, czynności płuc ani jakości życia. W CADTH wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 75. Rekomendacje refundacyjne dla Respreeza (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018, HAS 2016	Leczenie podtrzymujące udokumentowanego ciężkiego niedoboru alfa-1-antytrypsyny u dorosłych w celu spowolnienia postępu rozedmy płuc (np. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ).	<b>Rekomendacja pozytywna (HAS 2018)</b> Dodanie dawek 4000 mg i 5000 mg (poza dawką 1000mg). Korzyść kliniczna – Niska – rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu RESPREEZA 4000 mg i 5000 mg w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji jest niewie ka we wskazaniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Kliniczna wartość dodana – żadnej klinicznej wartości dodanej – produkty lecznicze stanowią uzupełnienie asortymentu, nie zapewniają żadnej poprawy rzeczywistych korzyści (ASMR V) w porównaniu z zastrzeżonymi produktami leczniczymi już stosowanymi.
		<b>Rekomendacja pozytywna (HAS 2016)</b> Korzyści z produktu leczniczego – Rzeczywista korzyść ( <i>actual benefit</i> ) ze stosowania RESPREEZA jest niewielka. Produkt RESPREEZA nie zapewnia klinicznej wartości dodanej ( <i>clinical added value – V</i> ) w porównaniu z obecnym leczeniem pacjentów z rozedmą płuc z niedoborem alfa-1-antytrypsyny. Zaleca włączenie na listę produktów refundowanych do użytku szpitalnego.
CADTH 2022	Leczenie podtrzymujące u dorosłych z ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy (np. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) lub PiSZ) i klinicznymi objawami rozedmy płuc	<b>Rekomendacja pozytywna warunkowo</b> Zemaira powinna być refundowana, m.in. gdy pacjent jest pod opieką respirologa, pacjent jest niepalący ≥6 miesięcy, koszt leku będzie niższy. • Dowody z badania klinicznego wykazały, że po 24 miesiącach leczenia u osób, które otrzymywały Zemairę, gęstość płuc zmniejszała się wolniej w porównaniu z tymi, które otrzymywały placebo, co sugeruje, że leczenie lekiem Zemaira może spowolnić leżące u podstaw niszczenie tkanki płucnej. • Zemaira może zaspokajać niektóre ważne potrzeby pacjentów, ponieważ może spowolnić pogarszanie się czynności płuc u dorosłych pacjentów z ciężkim niedoborem inh bitora alfa1-proteinazy. • W oparciu o publicznie dostępne ceny katalogowe, Zemira nie jest uważana za opłacalną przy przyjętym progu gotowości do zapłaty (WTP) dla wskazanej populacji w stosunku do obecnego standardu opieki i wymagałaby obniżenie, aby zapewnić opłacalność przy tym progu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2016	w celu spowolnienia postępu rozedmy płuc u dorosłych z udokumentowanym ciężkim niedoborem A1PI (np. genotypy PiZZ, PiZ,(null), Pi(null,null), PiSZ)	<p><b>Rekomendacja negatywna</b> Po ocenie wniosku wnioskodawcy przez NCPE uznano, że ludzki inhibitor proteiny alfa-1 (Respreeza) nie jest opłacalny w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia postępu rozedmy płuc u osób dorosłych z udokumentowanym ciężkim niedoborem A1PI (np. genotypy PiZZ, PiZ, (null ), Pi(null,null), PiSZ). Dlatego refundacja nie jest zalecana.</p>
AWMSG 2017	W leczeniu podtrzymującym, w celu spowolnienia postępu rozedmy płuc u osób dorosłych z udokumentowanym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy (np. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ)	<p><b>Rekomendacja negatywna</b> Nie przedstawiono wystarczająco solidnych analiz klinicznych i ekonomicznych, aby uzyskać akceptację AWMSG. Dodatkowe uwagi: • AWMSG uznało, że ludzki inhibitor alfa1-proteinazy (Respreeza) spełnia kryteria AWMSG dla leku opracowanego specjalnie do leczenia rzadkiej choroby. • Pacjenci, którzy są obecnie leczeni ludzkim inhibitorem alfa1-proteinazy (Respreeza) w powyższym wskazaniu, powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia, dopóki oni i ich klinicyści nie uznają za stosowne przerwania leczenia.</p>
SMC 2016	Do leczenia podtrzymującego, w celu spowolnienia postępu rozedmy płuc u dorosłych z udokumentowanym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy (A1-PI).	<p><b>Rekomendacja negatywna</b> Leczenie ludzkim A1-PI przez dwa lata zmniejszyło tempo utraty gęstości płuc w porównaniu z placebo; brakuje jednak solidnych dowodów dotyczących znaczenia klinicznego tego wyniku. Nie wykazano poprawy w zakresie zaostrzeń płucnych, czynności płuc ani jakości życia. Firma zgłaszająca nie przedstawiła wystarczająco solidnej analizy klinicznej lub ekonomicznej, a ponadto uzasadnienie kosztów leczenia w stosunku do korzyści nie było wystarczające, aby uzyskać akceptację SMC.</p>









## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.05.2023, znak PLR.4500.3977.2021.21.WMO, PLR.4500.3978.2021.20.WMO, PLR.4500.3979.2021.19.WMO (data wpływu do AOTMiT 16.05.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991245702;
- Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 4000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991439798;
- Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991439804.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.06.2023 r., znak OT.423.1.22.2023.2.TG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.07.2023 r. pismem, znak PLR.4500.3977.2021.27.KGA, PLR.4500.3978.2021.26.KGA, PLR.4500.3979.2021.25.KGA (SOLR).

Dodatkowo Minister Zdrowia zawarł w zleceniu prośbę o: 1) weryfikację konieczności wykonywania pletyzmografii całego ciała przy kwalifikacji pacjenta do przedmiotowego programu lekowego oraz 2) ocenę, czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a w przypadku negatywnej oceny, wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku przedmiotowej terapii.

Odpowiedzi na te prośby zamieszczono w rozdziale 8 niniejszej AWA.

### Problem zdrowotny

Niedobór alfa-1 antytrypsyny (AATD) 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. Rodzaj mutacji nie warunkuje obrazu klinicznego choroby płuc i osoby o tym samym genotypie niedoborowym mogą rozwijać bardzo różne powikłania w obrębie układu oddechowego. Palenie tytoniu jest najważniejszym czynnikiem środowiskowym determinującym dynamikę uszkodzenia płuc i rozwój objawów, zwłaszcza POChP. To kluczowy, silny czynnik ryzyka tej choroby zarówno u osób z ciężkim wrodzonym niedoborem AAT, jak i nosicieli jednego niedoborowego allelu. Objawowa postać niedoboru jednak nie zawsze jest związana z narażeniem na dym tytoniowy lub czynniki zawodowe.

### Alternatywne technologie medyczne

W większości odnalezionych wytycznych (oprócz NICE 2019) w leczeniu niedoboru AAT wskazywana jest możliwość prowadzenia terapii zastępczej u pacjentów, jednak obecnie brak jest możliwości finansowania leczenia uzupełniającego ciężki niedobór AAT w Polsce. Obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są leki stosowane w leczeniu objawowym.

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Respreeza wskazał brak leczenia uzupełniającego AAT z leczeniem objawowym stosowanym w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (placebo + BSC). Jako komparator dodatkowy uwzględniono inny dostępny w Polsce ludzki osoczopochodny preparat AAT - Prolastin.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze, że dla większości nw. punktów końcowych nie określono minimalnej klinicznie istotnej różnicy (ang. minimal clinically important difference – MCID) odnoszącej się do stosowania terapii w przebiegu AATD, stąd dla wielu wyników podano jedynie różnice wynikające z istotności statystycznej, bez podania istotności klinicznej.

- **Alfa1-antytrypsyna vs placebo – badania RCT**

#### **Progresja rozedmy płuc w pomiarze gęstości tkanki płucnej w TK (densytometria płuc).**

W pomiarze TLC/FRC (główny punkt końcowy w badaniu RAPID; ocena produktu Respreeza) różnice w rocznej utracie gęstości płuc nie osiągnęły progu istotności statystycznej: -1,50 g/l w grupie AAT vs -2,12 g/l w grupie PLA, MD=0,62 g/l (95%CI: -0,02; 1,26), p=0,06. Natomiast pomiar gęstości wykonany w pomiarze TLC wskazywał

na istotnie statystycznie mniejszą roczną utratę gęstości tkanki płuc w grupie AAT w porównaniu do PLA, odpowiednio -1,45 g/l vs -2,19 g/l, MD=0,74 g/l (95%CI: 0,06; 1,42), p=0,03. W pozostałych badaniach (oceniających preparaty Prolastin lub Alfalastin) nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy grupami AAT oraz PLA w średniorocznej utracie gęstości tkanki płuc. Przeprowadzone metaanalizy wskazywały na istotne zmniejszenie średniorocznej utraty gęstości płuc po zastosowaniu terapii AAT: w głównym wariancie (wykorzystującym pomiar w TLC/FRC w badaniu RAPID) średnioroczna utrata gęstości płuc była istotnie statystycznie mniejsza u chorych otrzymujących AAT w porównaniu do stosowania PLA; MD=0,76 (95%CI: 0,29; 1,24), p=0,0017. W pozostałych wariantach uzyskano zbliżone wyniki.

W ramach fazy wydłużonej badania RAPID (RAPID-OLE) zaobserwowano, że zmniejszona utrata gęstości tkanki płucnej zaobserwowana w fazie podstawowej badania utrzymywała się również w dalszym okresie terapii (utrata ogółem -1,51 g/l/rok w trakcie fazy podstawowej vs -1,63 g/l/rok w fazie OLE), natomiast u chorych otrzymujących placebo w ramach fazy podstawowej obserwowano znaczne zmniejszenie tempa utraty gęstości tkanki płuc (utrata -2,26 g/l/rok w fazie podstawowej vs -1,26 g/l/rok w fazie OLE).

### **Zaostrzenia POChP**

Średnioroczna liczba zaostrzeń w badaniu RAPID była wyższa w grupie AAT i wyniosła 1,70 (95%CI: 1,51; 1,89) w porównaniu do 1,42 (95%CI: 1,23; 1,61) w grupie placebo. Stosunek częstości zaostrzeń obliczony przez autorów badania z uwzględnieniem czynników dopasowania wskazywał na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: 1,26 (95% CI: 0,92; 1,74), natomiast różnica średnich między grupami obliczona przez wnioskodawcę była istotna statystycznie na niekorzyść AAT: MD=0,28 (95% CI: 0,01; 0,55), p=0,0411. W interpretacji wyników oceny tego punktu końcowego należy zwrócić uwagę, że badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, by móc wiarygodnie ocenić różnice w klinicznych punktach końcowych, takich jak średnioroczna liczba zaostrzeń. Ponadto, wyjściowo obserwowano nieco niższą wartość gęstości płuc u pacjentów z grupy AAT w porównaniu z grupą placebo (46,6 g/l vs 49,8 g/l), która, choć nieistotna statystycznie, mogła przekładać się na wzrost ryzyka zaostrzeń w tej grupie, dlatego wynik w modelu kontrolowanym względem różnych czynników wyjściowych może lepiej odzwierciedlać rzeczywisty efekt, niż prosta różnica średnich.

W badaniu EXACTLE średnia roczna częstość zaostrzeń choroby była wyższa w grupie AAT w porównaniu do grupy placebo, ale różnica nie była istotna statystycznie: 2,55 vs 2,19; MD=0,36 (-0,44; 1,16), p = 0,3767).

W przeprowadzonej metaanalizie danych z badań RAPID oraz EXACTLE odnotowano, że średnia roczna liczba zaostrzeń była istotnie wyższa u chorych leczonych AAT w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: MD=0,29 (95%CI: 0,03; 0,54), p=0,0266.

W badaniu RAPID nie stwierdzono istotnych różnic w czasie do pierwszego zaostrzenia POChP: HR=1,20 (95%CI: 0,82; 1,69), p=0,371. Wnioskodawca wskazuje również, że podobnie nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w ryzyku hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP: RR=1,35 (95%CI: 0,61; 3,00), p=0,4597; na podobny wniosek wskazywała metaanaliza badań RAPID oraz EXACTLE: RR=0,92 (95%CI: 0,52; 1,65), p=0,7922 (wyniki dla tego punktu końcowego wnioskodawca przedstawił jedynie w podsumowaniu, bez prezentacji szczegółowych wyników - nie odnaleziono również wyników dla tego p.k. w publikacjach - stąd niemożliwa jest weryfikacja wyniku końcowego).

### **Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym**

W badaniu RAPID rozpatrywano zmiany procenta należnej wartości FEV1 w trakcie 24 miesięcznego okresu obserwacji – różnica między grupami nie uzyskała istotności statystycznej: FEV1: -3,1 (SD: 10,7) vs -2,3 (SD: 13,1) p.p.; MD=-0,80 p.p. (95%CI: -4,31; 2,71); p=0,6549. W pozostałych badaniach oceniano zarówno zmiany absolutne parametrów spirometrycznych takich jak FEV1, FVC oraz VC, jak również zmiany ich wartości należnych – w żadnym nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą AAT, a grupą placebo.

Po dwóch latach badania RAPID odnotowano zmniejszenie zdolności dyfuzji gazów w płucach (DL<sub>CO</sub>) w obu analizowanych grupach: -0,74 (SD: 6,09) vs -0,50 (SD: 6,53) mmol/min/kPa, ale różnice te nie były istotne statystycznie: MD=-0,23 (95%CI: -2,08; 1,61), p=0,8037. W pozostałych badaniach również nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmian wartości parametru DL<sub>CO</sub>, w tym również w wyniku metaanalizy danych dotyczący oceny średniej rocznej zmiany wartości DL<sub>CO</sub>, na podstawie badań Dirksen 1999 i EXACTLE: MD = -0,05 mmol/min/kPa (95% CI: -0,15; 0,05), p = 0,3174.

### **Wydolność fizyczna na podstawie stopniowanego marszowego testu wahadłowego ISWT**

W obu grupach badania RAPID odnotowano poprawę wyniku testu ISWT: pokonywany przez pacjentów dystans zwiększył się o 10,8 m w grupie AAT i 16,1 m w grupie placebo, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie: MD=-5,30 m (95% CI: -40,84; 30,24), p = 0,7701.

### **Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności oddechowej (przeszczepienie płuc lub zgon)**

Średnia wyjściowa gęstość płuc w łącznej populacji badania RAPID (N=180) wynosiła 47,1 g/l (95%CI: 23,0; 76,1), natomiast w momencie wystąpienia krańcowej niewydolności oddechowej 19,0 g/l (95% CI: 3,5; 29,5). Na podstawie tych danych ekstrapolowano czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc (terminal respiratory

failure), który w grupie AAT wyniósł 18,1 lat (95%CI: 12,2; 30,1), a w grupie PLA 12,3 lat (95% CI: 8,1; 19,9). Różnica czasu do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc wynosiła około 5,8 lat (nie określono istotności statystycznej wyniku)

### **Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire)**

W badaniu RAPID zaobserwowano pogorszenie całkowitego wyniku SGRQ, choć mniejsze w grupie AAT: 1,4 punktu vs 2,2 w grupie PLA, różnica była nieistotna statystycznie: MD=-0,80 (95%CI: -4,14; 2,54), p=0,6384 (w niniejszej skali za minimalną istotną kliniczną różnicę uznaje się zmianę wyniku o 4 jednostki). Podobnie, istotnej różnicy w zmianie całkowitego wyniku SGRQ pomiędzy grupami AAT oraz placebo nie odnotowano w badaniu EXACTLE: MD=-0,89, p=0,695. Obserwacje te potwierdzał także wynik metaanalizy obu badań: MD=-0,83 (95%CI: -3,51; 1,85), p=0,5433.

### **Stężenie AAT w surowicy**

U chorych otrzymujących AAT w badaniu RAPID stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie stężenia AAT, zarówno w ocenie ilościowej (antygenowej) jak i czynnościowej (aktywność) w porównaniu do grupy placebo (p<0,0001 dla obu porównań). Średnia różnica zmian między grupami AAT i PLA dla oceny ilościowej wyniosła 10,19 (95%CI: 9,42; 10,96) µM, a dla oceny aktywności 7,18 (95%CI: 6,63; 7,73) µM. Po przejściu chorych do fazy OLE, w grupie DSG (przypisanej wcześniej do PLA) średnie minimalne stężenie AAT wynosiło więcej niż 11 µM we wszystkich kolejnych punktach czasowych (w miesiącach od 27 do 48) – podobne stężenie utrzymywało się w grupie leczonej AAT w obu fazach badania (grupa ESG) od 3 miesiąca do 48 miesiąca.

- **Respreeza vs Prolastin – badanie biorównoważności**

W badaniu Stocks 2006 potwierdzono biorównoważność obu stosowanych preparatów AAT, tj. Respreezy i Prolastinu. Dolna wartość 90% CI dla różnicy średniego stężenia AAT w stanie stacjonarnym w okresie 7-11 tygodnia próby wyniosła -2,77 µM, a więc spełniła zakładane kryterium (> -3 µM). Wykazano, że podczas stosowania produktu Respreeza utrzymuje się stężenie ochronne AAT, które średnio wyniosło 17,7 µM (90% CI: 16,9; 18,5). Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy preparatami w stężeniu AAT w płynie wyścielającym nabłonek oddechowy. Aktywność AAT utrzymywała się na stabilnym poziomie w łącznym okresie obserwacji.

- **Badania obserwacyjne z kohortą referencyjną**

### **Śmiertelność**

W pierwotnie przeprowadzonej ocenie śmiertelności w badaniu Vreim 1998, w analizie uwzględniającej największą liczbę pacjentów (N=1123), obserwowanych w okresie od 3,5 do 7 lat, raportowanej wyłącznie z podziałem na podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości FEV1 < 50% i ≥ 50% wartości należytnej, stwierdzono istotnie statystycznie niższą śmiertelność wśród chorych leczonych AAT w porównaniu do chorych nieleczonych (p<0,001) w podgrupie pacjentów z FEV1 < 50% w.n., natomiast wynik porównania w podgrupie z FEV1 ≥ 50% w.n. nie był statystycznie istotny (p=0,41). W przeprowadzonej następnie analizie wieloczynnikowej, ograniczonej do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥6 mies. od włączenia do badania (N=1048), z kontrolą wpływu czynników zakłócających, leczenie AATD (prowadzone w całym lub tylko w części 3,5–7-letniego okresu obserwacji) związane było z niższą śmiertelnością, niż nieleczenie, a różnica była istotna statystycznie; odpowiednio 14,7% vs 12,6%: HR=0,64 (95%CI: 0,43; 0,94), p=0,02. Istotny statystycznie efekt kliniczny zastosowania terapii AAT w porównaniu do braku takiego leczenia, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, wykazano w podgrupie chorych z wyjściową wartością należną FEV1 w zakresie 30-65% w.n., czyli w podgrupie w największym stopniu odpowiadającej kryteriom programu lekowego; śmiertelność 6,5% vs 31,3%: HR=0,21 (95%CI: 0,09; 0,50), p < 0,001. Wniosek dotyczący korzystnego wpływu terapii AAT w postaci redukcji śmiertelności, zarówno w populacji ogółem, jak i, przy większej wielkości efektu, w podgrupie z FEV1 w zakresie 30-65% w.n., potwierdzono w kolejnej analizie, przeprowadzonej alternatywną metodą statystyczną, z kontrolą tych samych zmiennych zakłócających, jak w podejściu podstawowym; odpowiednio HR=0,64 (0,43; 0,94), p=0,02 oraz HR=0,21 (0,09; 0,50), p < 0,001.

W badaniu Rahaghi 2020 potwierdzono, że w całej populacji rejestru NHLBI, dla której było możliwe ustalenie wyjściowych wartości FEV1 (N=1126), stosowanie leczenia uzupełniającego AAT związane jest z istotną statystycznie redukcją śmiertelności; p < 0,0001. Statystycznie istotną redukcję śmiertelności w związku z leczeniem uzupełniającym, w porównaniu do braku takiego leczenia, wykazano w odniesieniu do wszystkich podgrup z wyjściowym FEV1 w zakresie od 10% do 60% wartości należytnej; wartości HR dla poszczególnych decyli w podanym przedziale FEV1% w.n. kształtowały się w zakresie od 0,46 do 0,72, wskazując na redukcję ryzyka zgonu w zakresie 28–54%. W odniesieniu do podgrup odpowiadających populacji docelowej programu, tj. z FEV1 w zakresie 30–70% w.n., w trzech podgrupach, z FEV1 30–40%, 40–50% i 50–60% w.n., redukcja

śmiertelności związana z leczeniem była zbliżona (o 53-54%) i istotna statystycznie; odpowiednio HR=0,46 (95% CI: 0,32; 0,65),  $p<0,001$ ; HR=0,47 (95%CI: 0,26; 0,82),  $p=0,008$  i HR=0,46 (95%CI: 0,20; 0,99),  $p=0,047$ .

W badaniu Tonelli 2009 śmiertelność 5-letnia wynosiła 4% w grupie leczonej i 2,5% w grupie nieleczonej, a różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,581$ ).

#### **Natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)**

W badaniu Vreim 1998 wyróżniono dwie podgrupy pacjentów odpowiadające wymaganiom programu lekowego – z FEV1 średnio 35-49% lub 30-64% w.n. i w obu potwierdzono istotne zmniejszenie średniego spadku wartości FEV1 w związku z leczeniem AAT, odpowiednio -66,4 ml/rok vs -93,2 ml/rok, MD=26,8 (95% CI: 2,8; 50,9) ml/rok,  $p=0,03$  oraz MD=18 (95%CI: 2; 34),  $p=0,03$ . Zbliżony trend, choć niepotwierdzony analizą statystyczną, odnotowano w podgrupie chorych ze średnim %FEV1 35-49% w wariancie analizy w populacji zawężonej do pacjentów z ciągłym, co najmniej rocznym okresem leczenia lub nieleczenia AAT; -74 ml/rok vs -94 ml/rok, MD=20 ml/rok. Autorzy badania Vreim 1998 wykonali ponadto analizę w dodatkowym wariancie, w którym czynnikiem dopasowania zamiast średniego należnego FEV1 z okresu obserwacji, były średnie wartości wyjściowe tego parametru (zależność pomiędzy leczeniem uzupełniającym a wyjściowym %FEV1 była na granicy istotności statystycznej,  $p=0,06$ ). Uzyskany wynik potwierdził efekt terapii AAT w porównaniu do braku tego leczenia w podgrupie chorych z wyjściowym %FEV1 35-49%; MD=22 ml/rok,  $p=0,04$ . Podobnie w badaniu Seersholm 1997, w podgrupie chorych z wyjściową FEV1 w zakresie 31–65% średni roczny ubytek FEV1 w kohorcie leczonej AAT był istotnie mniejszy, niż w nieleczonej; -61,8 ml/rok vs -82,8 ml/rok, MD = 21,0 ml/rok,  $p=0,04$  w próbie Seersholm 1997. Natomiast w badaniu Tonelli 2009, w podgrupie chorych z wyjściową FEV1 w zakresie 30–65% pacjenci leczeni AAT wykazywali poprawę FEV1 w okresie obserwacji, a pacjenci nieleczeni – ubytek FEV1; 11,8 ml/rok vs -51,92 ml/rok, MD=63,8 ml/rok,  $p=0,034$  (analiza po wykluczeniu 1 chorego z odstającymi danymi w grupie AAT). Istotną korzyść z suplementacji AAT, również w postaci odwrócenia kierunku zmian FEV1, obserwowano w tym badaniu także w szerszej podgrupie chorych, z wyjściową FEV1 < 50% w.n.; 38,30 ml/rok vs -86,73 ml/rok, MD=125,03 ml/rok,  $p=0,03$ . W badaniu Schouten 2021 zmiany FEV1 w grupie otrzymującej terapię AAT w porównaniu do nieleczonych chorych były nieznamiennie statystycznie ( $p=0,67$  oraz  $p=0,71$ , odpowiednio dla oceny zmiany FEV1 w ml/rok oraz w % należnej wartości/rok).

- **Badania obserwacyjne typu pre/post**

#### **Zaostrzenia POChP**

Średnia liczba zaostrzeń choroby na 1 pacjenta w całej populacji badania Barros-Tizón 2012 była istotnie statystycznie mniejsza w trakcie 18 miesięcy terapii AAT w porównaniu do tej liczby w 18-mies. okresie przed rozpoczęciem terapii, odpowiednio 1,0 vs 1,2,  $p<0,01$ . Leczenie uzupełniające skutkowało zmniejszeniem częstości zaostrzeń średnio o 2,4 przypadku na każdych 10 chorych, MD=-2,4 (95%CI: -5,6; -0,7), zatem, aby uniknąć 1 zaostrzenia w ciągu roku terapii leczeniu należałoby poddać 3 chorych. Zmniejszeniu po rozpoczęciu terapii AAT uległa także liczba ciężkich zaostrzeń, zmiana ta nie była jednak istotna statystycznie (nie podano danych liczbowych). Także odsetek chorych, u których doszło do  $\geq 1$  zaostrzenia choroby był istotnie mniejszy w trakcie 18 miesięcy stosowania AAT niż podczas 18 miesięcy poprzedzających leczenie, odpowiednio 44,1% vs 59,1%,  $p<0,005$ .

#### **Natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)**

Porównując ubytek FEV1 w okresie przed i po rozpoczęciu stosowania AAT, wykazano istotny statystycznie wpływ terapii uzupełniającej na ograniczanie ubytku wartości FEV1 – średnia zmiana wartości tego parametru w trakcie stosowania AAT wynosiła w porównaniu do okresu poprzedzającego rozpoczęcie leczenia -30 ml/1,5 roku vs -100 ml/1,5 roku (MD=70 ml/1,5 roku;  $p<0,05$ ) w badaniu Barros-Tizón 2012 oraz -34,3 ml/rok vs -49,2 ml/rok (MD=14,9 ml/rok;  $p=0,019$ ) w badaniu Wencker 2001.

#### **Stężenie AAT w surowicy**

Terapia uzupełniająca spowodowała istotny statystycznie wzrost AAT w surowicy pacjentów, zarówno w całej populacji badania, jak i w podgrupie chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia; średnie stężenia AAT po vs przed rozpoczęciem leczenia w wymienionych grupach wyniosły, odpowiednio, 60,5 mg/dl vs 22,4 mg/dl (MD=38,1 mg/dl;  $p<0,001$ ) oraz 61,1 vs 23,2 mg/dl (MD=37,9 mg/dl;  $p<0,001$ ) (Barros-Tizón 2012).

#### **Zużycie zasobów opieki medycznej**

W populacji „ogółem” badania Barros-Tizón 2012 średnia liczba dni hospitalizacji wyniosła 3,9 w okresie przed rozpoczęciem leczenia AAT i 3,0 – w okresie prowadzenia terapii suplementacyjnej. W subpopulacji chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego, liczby te wyniosły, odpowiednio, 6,7 i 4,6 dni.

Po rozpoczęciu leczenia AAT częstość stosowania dodatkowych leków była liczbowo niższa niż w okresie nieleczenia (ogółem 262 vs 303), różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. W porównaniach pomiędzy

okresem leczenia, względem okresu poprzedzającego leczenie uzupełniające AAT, stwierdzono statystycznie istotne ograniczenie liczby terapii antybiotykami stosowanymi systemowo; odpowiednio 13 vs 28;  $p < 0,05$ .

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu RAPID przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u niemal wszystkich ocenianych chorych (99%) w obu analizowanych grupach – nie stwierdzono przy tym różnic ogółem w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami:  $p = 0,922$ . Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem preparatem Respreeza wystąpiły u około 24% chorych z obu grup badania RAPID, i nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami:  $RR = 0,94$  (95%CI: 0,55; 1,59),  $p = 0,8050$ . Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zakończenia badania z powodu zdarzeń niepożądanych,  $RR = 0,23$  (95%CI: 0,03; 2,05),  $p = 0,1898$ , i nie stwierdzono również, by obserwowane pomiędzy grupami badania RAPID częstości występowania SAEs były istotne statystycznie:  $RR = 0,94$  (95%CI: 0,61; 1,44),  $p = 0,7636$ .

Większość AEs odnotowanych w badaniu RAPID, w którym stosowano preparat Respreeza, miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, poważne AEs stwierdzono u około 30% pacjentów: 71 zdarzeń u 25 (27%) chorych leczonych AAT i 58 zdarzeń u 27 (31%) pacjentów otrzymujących placebo.

Spośród raportowanych grup zdarzeń niepożądanych w badaniu RAPID najczęściej występowały zakażenia i zarażenia, u 83% i 87% chorych odpowiednio w grupie AAT i PLA. Najczęstszymi odnotowanymi poszczególnymi AEs były reakcje w miejscu iniekcji (92% i 95% chorych odpowiednio w grupie AAT i PLA), ból głowy (40% vs 38%) i zapalenie nosa i gardła (32% vs 30%). Jedynymi działaniami niepożądanym, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w częstości występowania były kaszel i ból gardła. Obydwa występowały istotnie statystycznie częściej u chorych otrzymujących AAT: 22% vs 8% w grupie PLA,  $RR = 2,67$  (95%CI: 1,19; 6,01),  $NNH = 8$  (95%CI: 5; 30),  $p = 0,0173$  dla oceny kaszlu oraz 24% vs 11%,  $RR = 2,06$  (95%CI: 1,03; 4,09),  $NNH = 9$  (95%CI: 5; 82),  $p = 0,0292$  dla oceny bólu gardła. W przypadku pozostałych odnotowanych AEs nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Podobne obserwacje dotyczyły badania EXACTLE, a metaanalizy obu badań dla punktów końcowych, dla których było to możliwe wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi terapię zastępczą AAT, a placebo.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Respreeza, preparatu zawierającego substancję czynną ludzki inhibitor alfa1-proteinazy (również alfa1-antytrypsyna), w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji, jako leczenie podtrzymujące w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u pacjentów z wrodzonym, ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny, którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono najlepszą terapię standardową (BSC), które obejmuje: farmakoterapię leczenia POChP, tlenoterapię, rehabilitację oddechową i antybiotykoterapię zaostrzeń.

W ocenie analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym współczynnik ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] zł/QALY, wartość ta znajduje się [redacted] aktualnego proggu opłacalności (175 926 zł/QALY).

Wnioskodawca przedstawił oszacowanie progowych cen zbytu netto (CZN):

- Respreeza 1 000 mg [redacted] zł/opak.;
- Respreeza 4 000 mg [redacted] zł/opak.;
- Respreeza 5 000 mg [redacted] zł/opak.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- Konstrukcją modelu, w którym przebieg choroby modelowany jest surogatem, uwzględniono upraszczające założenia dotyczące przebiegu choroby, nie uwzględniono perspektywy społecznej.
- Nieaktualnością założeń i struktury kosztów dotyczących zarządzania chorobą, w tym leczenia zgodnego z wytycznymi profilaktyki POChP;
- Uwzględnieniem użyteczności stanów zdrowia nieadekwatnych do lokalnych warunków epidemiologicznych;

- Niska jakość danych literaturowych.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem niniejszej analizy jest określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Respreeza (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy), stosowanego w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT; zwanym także niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy), w ramach proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania Respreeza w analizowanym wskazaniu będzie wiązało się [REDACTED]

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych analizy w perspektywie płatnika publicznego dotyczy [REDACTED]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego oraz dodatkowe prośby ze zlecenia MZ**

Uwagi do zapisów programu lekowego oraz odpowiedź na dodatkowe prośby ze zlecenia MZ umieszczono w rozdziale 8 niniejszego opracowania

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono rekomendacje pozytywne dwóch instytucji (w tym jedna pozytywna warunkowo – CADTH) i trzy rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwe spowolnienie niszczenia tkanki płuc w porównaniu do placebo (CADTH), niewielką rzeczywistą korzyść (HAS). W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak opłacalności kosztowej leczenia, brak wystarczająco solidnych analiz klinicznych i ekonomicznych, nie wykazano poprawy w zakresie zaostżeń płucnych, czynności płuc ani jakości życia.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Analiza kliniczna</b>		
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (<b>§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia</b>)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Charakterystyka populacji docelowej opisana w PICO w AKL wnioskodawcy różni się od kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego pod kątem diagnozy ciężkiego wrodzonego niedoboru alfa1-antytrypsyny. W PICO jest to "ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny [...], potwierdzony badaniem genetycznym [...]" natomiast w treści programu lekowego "ciężki wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny [...], potwierdzony fenotypowaniem białka (metoda immunoelektroforezy) lub badaniem genetycznym [...]". W efekcie populacja wskazana w PICO jest zawężona w stosunku do populacji określonej w zapisach programu lekowego.</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi grupy roboczej powołanej przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (Chorostowska-Wynimko 2016) oraz wytycznymi ekspertów European Respiratory Society (ERS 2017) postępowanie laboratoryjne mające na celu jednoznaczne potwierdzenie rozpoznania wrodzonego niedoboru alfa1-antytrypsyny obejmuje w pierwszej kolejności ocenę ilościową AAT w osoczu (stężenie AAT w surowicy &lt;11 µM), a następnie fenotypowanie i/lub genotypowanie – czyli ogólnie badanie genetyczne – mające na celu potwierdzenie występowania podłoża genetycznego niedoborów AAT. Fenotypowanie pozwala na stwierdzenie obecności zmiany uwarunkowanej genetycznie na poziomie białkowym – czyli występowania zmienionej sekwencji aminokwasów, natomiast genotypowanie wykrywa mutację na poziomie DNA (czyli w sekwencji nukleotydów kodujących te aminokwasy). Obie metody pozwalają na wykrycie nieprawidłowości w obrębie genu kodującego A1AT, odpowiedzialnych za powstanie tychże zmienionych cząstek białka, i tym samym, na poprawną identyfikację pacjentów z niedoborem alfa1-antytrypsyny, co więcej, jak wskazują wytyczne, mogą być stosowane zamiennie.</p> <p><u>Komentarz:</u> Odpowiedź wnioskodawcy nie odnosi się do niezgodności wskazanej przez Agencję w piśmie. Kryterium włączenia opisane w PICO na stronie 28 w AK wymienia <u>wyłącznie badanie genetyczne</u> jako badanie potwierdzające wystąpienie ciężkiego niedoboru alfa1-antytrypsyny, podczas gdy zapisy programu lekowego wymieniają obok badania genetycznego również fenotypowanie. To drugie badanie nie jest uwzględnione w charakterystyce populacji w PICO.</p>

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Barros-Tizón 2012 Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6(2):67-78
- Dirksen 1999 Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999; 160(5 Pt 1):1468-1472
- EXACTLE Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33(6):1345-1353
- Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir. Res.* 2009;10:75.
- Greulich 2018 Greulich T, Chlumsky J, Wencker M, Vit O, Fries M, Chung T, Shebl A, Vogelmeier C, Chapman KR, McElvaney NG. Safety of biweekly  $\alpha(1)$ -antitrypsin treatment in the RAPID programme. *Eur Respir J* 2018; 52(5)
- McElvaney 1997 McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UBS, Brantly ML, Schluchter MD, Crystal RD. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute regis-try of  $\alpha(1)$ -antitrypsin deficiency. *CHEST* 1997; 111(2):394-403
- Rahaghi 2020 Rahaghi FF, Monk R, Ramakrishnan V, Beiko T, Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Improves Survival in Severely Deficient Patients with Predicted FEV1 Between 10% and 60%: A Retrospective Analysis of the NHLBI Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15:3193-3199
- RAPID Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha(1)$  antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2015; 386(9991):360-368
- Chapman KR, Ficker JH, Sandhaus RA et al. Higher Baseline Lung Density Values Are Associated with an Accelerated Annual Loss of Lung Density in Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD). *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:A5648
- Ficker JH, Chapman KR, Turner AM et al. Influence of Age on the Efficacy of Treatment of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD). *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:A2436
- RAPID-OLE McElvaney NG, Burdon JG, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of  $\alpha(1)$  protein-ase inhibitor treatment for emphysema caused by severe  $\alpha(1)$  antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):51-60.  
doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30430-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30430-1).
- Schluchter 1994 Schluchter MD, Barker AF, Crystal RG, Robbins RA, Stocks JM, Stoller JK, Wu MC, Bengali Z, Vreim CE, Rothgeb A, Snider GL, Detre K, Reynolds HY, Tockman MS, Wittes J, Buist AS, Burrows B, Cohen A, Fallat RJ. A registry of patients with severe deficiency of alpha1-antitrypsin: Design and methods. *CHEST* 1994; 106(4):1223-1232
- Schouten 2021 Schouten IGM, Kasteleyn MJ, Tsonaka R, Bals R, Turner AC, Ferrarotti I, Corsico AG, Lara B, Miravittles M, Stockley RA, et al. Long-term effect of  $\alpha(1)$ -antitrypsin augmentation therapy on the decline of fev1 in deficient patients: an analysis of the air database. *ERJ open research* 2021; 7(3) 00194-2021.  
<https://doi.org/10.1183/23120541.00194-2021>
- Seersholm 1997 Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J.* 1997; 10(10):2260–2263.
- Stockley 2007 Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P, Stolk J, Konietzko N, Chapman KR, Dirksen A, Houtsebaat J, Jardim J, Menga G, Vogelmeier C, Zielinski J, Ainslie G, Russi EW, Campbell E, Epton M, Schmid K, Krams A, Zolubas M, Saarelainen S, Burdon J. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J* 2007; 29(3):582-586
- Stockley 2010 Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stock J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of  $\alpha(1)$  antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: An integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 2010;11:136-44.
- Stocks 2006 Stocks JM, Brantly M, Pollock D, et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD.* 2006;3(1):17–23.
- Stoller 2003 Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin patterns of use and adverse events. *Chest.* 2003; 123(5):1425–1434.
- Tonelli 2009 Tonelli AR, Rouhani F, Li N, Schreck P, Brantly ML. Alpha-1- antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:443–452.
- Vreim 1998 Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of  $\alpha(1)$ -antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 49-59
- Wencker 2001 Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest* 2001; 119(3):737-744

**Rekomendacje kliniczne i finansowe**

AWMSG 2017	<a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/human-alpha1-proteinase-inhibitor-respreeza/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/human-alpha1-proteinase-inhibitor-respreeza/</a> (dostęp: 05.07.2023)
CADTH 2022	<a href="https://www.cadth.ca/alpha1-proteinase-inhibitor-human">https://www.cadth.ca/alpha1-proteinase-inhibitor-human</a> (dostęp: 06.07.2023)
COPD Foundation 2016	Sandhaus RA, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. <i>Chronic Obstr Pulm Dis</i> 2016; 3(3):668-682
ERS 2017	Miravittles M et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. <i>Eur Respir J</i> 2017; 50: 1700610
GOLD 2023	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). <a href="https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/">https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/</a> (dostęp: 07.07.2023)
HAS 2016	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2610146/en/respreeza-human-alpha-1-antitrypsin-proteinase-inhibitor">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2610146/en/respreeza-human-alpha-1-antitrypsin-proteinase-inhibitor</a> (dostęp: 06.07.2023)
HAS 2018	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2890822/en/respreeza-alpha-1-antitrypsine-humaine">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2890822/en/respreeza-alpha-1-antitrypsine-humaine</a> (dostęp: 06.07.2023)
NCPE 2016	<a href="https://www.ncpe.ie/human-alpha1-proteinase-inhibitor-respreeza/">https://www.ncpe.ie/human-alpha1-proteinase-inhibitor-respreeza/</a> (dostęp: 05.07.2023)
NICE 2019	NICE guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (NG115). Published: 5 December 2018, Last updated: 26 July 2019 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng115">www.nice.org.uk/guidance/ng115</a> (dostęp: 07.07.2023)
PTChP/PTPD/ PTGD 2016	Chrostowska-Wynimko J, i in. Zasady postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii Dziecięcej. <i>Pneumonol Alergol Pol</i> 2016; 84, supl. 4: 29–38
SMC 2016	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/human-alpha-1-proteinase-inhibitor-respreeza-fullsubmission-115716/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/human-alpha-1-proteinase-inhibitor-respreeza-fullsubmission-115716/</a> (dostęp: 05.07.2023)

**Pozostałe publikacje**

Anyanwu 2001	Anyanwu AC. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. <i>Thorax</i> . 2001;56(3):218–22.
AOTMIT 05/06/2023	Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. W sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. oraz Pismo MMI.7802.11.2023TM z dnia 05.06.2023 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8088-52-2023-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8088-52-2023-zlc</a> [dostęp: 17.07.2023 r.]
AWA Prolastin	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)"- Raport nr. OT.4351.9.2017 <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4912-042-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4912-042-2017-zlc</a> [dostęp: 17.07.2023 r.]
Banga 2014	Banga A, Gildea T, Rajeswaran J, Rokadia H, Blackstone EH, Stoller JK. The natural history of lung function after lung transplantation for $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . 2014;190(3):274–81
Bourbeau 2008	Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. <i>Thorax</i> . 2008; 63:831-838.
Chambers 2019	Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. <i>Journal of Heart and Lung Transplantation</i> . 2019;38(10):1042-1055
ChPL Respreeza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Respreeza (06.2023) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/respreeza-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/respreeza-epar-product-information_pl.pdf</a> (dostęp: 27.06.2023)
Durlik 2011	Durlik M, Rowiński W. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Warszawa 2011.
Edwards 2018	Edwards SJ, Barton S, Bacelar M, Kew K, Marciniuk G, Wakefield V. Human alpha 1-proteinase inhibitor for treating emphysema: A Highly Specialised Technology Appraisal. <i>BMJ-TAG</i> , 2018
Ejlifor 2015	Ejlifor SI, Stockley RA. Health status measurements in alpha-1antitrypsin deficiency (AATD). <i>52 Monitoring Airway Disease</i> . 2015;46:PA1032
Green 2016	Green CE, Parr DG, Edgar RG, Stockley RA, Turner AM. Lung density associates with survival in alpha 1 antitrypsin deficient patients. <i>Respiratory Medicine</i> . 2016; 112:81–7.
Kardas 2014	Kardas P. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej. <i>Zdrowie Publiczne i Zarządzanie</i> . 2014;12(4):331-337
Kuziemski 2018	Kuziemski K, Chazan R, Doboszyńska A, Domagała-Kulawik J, Jassem E, et al. Terapia trójlekowa przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z jednego inhalatora a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. <i>Advances in Respiratory Medicine</i> . 2018;86(supl. 1):42–49
MCDA 2020	Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), Konsorcjum MCDA. Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa 2020. Polska
Poltransplant 2019	Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. Poltransplant - Biuletyn Informacyjny, nr 2 (28), lipiec 2019; ISSN 1428-0825.

---

Poltransplant 2020	Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. Poltransplant - Biuletyn Informacyjny, nr 1 (29), 2020; ISSN 1428-0825.
Seersholm 1995	Seersholm N, Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . 1995;151(2):369–73.
Śliwiński 2014	Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. <i>Advances in Respiratory Medicine</i> . 2014;82(3): 227-263
Tanash 2010	Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson J-Å, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PIZZ). <i>Respiratory Research</i> . 2010;11(1):44
Tanash 2014	Tanash HA, Riise GC, Ekström MP, Hansson L, Piitulainen E. Survival benefit of Lung Transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. <i>The Annals of Thoracic Surgery</i> . 2014;98(6):1930–5.
WHO	DDD dla ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy, określone przez WHO strona: <a href="https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B02AB02">https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B02AB02</a> (dostęp 17.07.2023)
WT.543.7.2023	AOTMiT. Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352). <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20MZ%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20MZ%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf</a> [dostęp: 17.07.2023 r.]
Yusen 2016	Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-third adult lung and heart–lung transplant report—2016; Focus Theme: Primary diagnostic indications for Transplant. <i>The Journal of Heart and Lung Transplantation</i> . 2016;35(10):1170–84.

## 14. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego