



Rekomendacja nr 87/2023

z dnia 8 sierpnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Respreeza (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy)

we wskazaniu: „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD-10: J44.8 i E88.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy) we wskazaniu: „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD-10: J44.8 i E88.0)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest produkt leczniczy Respreeza, wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym, celem spowolnienia progresji rozedmy płuc, u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawcy opiera się głównie na wynikach badań RCT RAPID, RAPID-OLE, Dirksen 1999 oraz EXACTLE, porównujących podanie alfa1-antytrypsyny (AAT) vs placebo (PLA). W zakresie progresji rozedmy płuc w pomiarze gęstości tkanki płucnej w TK (densytometria płuc), w pomiarze TLC/FRC różnice w rocznej utracie gęstości płuc nie osiągnęły progu istotności statystycznej, 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 nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy grupami AAT oraz PLA w średniorocznej utracie gęstości tkanki płuc.

W zakresie zaostrzenia POChP, przeprowadzona metaanaliza danych z badań RAPID oraz EXACTLE wykazała, 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 zakresie oceny czynności płuc w badaniu spirometrycznym, w badaniu RAPID rozpatrywano zmiany procenta należnej wartości FEV1 w trakcie 24 miesięcznego okresu obserwacji, a różnica między grupami nie uzyskała istotności statystycznej. 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. Nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic w obu grupach dla wyniku testu ISWT (ang. *Incremental Shuttle Walk Test*).

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGRQ (ang. *St George's Respiratory Questionnaire*) wykazała pogorszenie całkowitego wyniku SGRQ, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Podobnie, istotnej różnicy w zmianie całkowitego wyniku SGRQ pomiędzy grupami AAT oraz placebo nie odnotowano w badaniu EXACTLE.

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem preparatem Respreeza wystąpiły u około 24% chorych z obu grup badania RAPID, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR=0,94 (95%CI: 0,55; 1,59), p=0,8050. Większość z nich miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, poważne zdarzenia niepożądane stwierdzono u około 30% pacjentów: 71 zdarzeń u 25 (27%) chorych leczonych AAT i 58 zdarzeń u 27 (31%) pacjentów otrzymujących placebo. Działaniami niepożądanymi, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji były kaszel i ból gardła. Specjalne ostrzeżenia wymienione w ChPL odnoszą się do możliwości rozwinięcia u pacjenta ciężkich reakcji anafilaktycznych, nawet jeśli nie wystąpiły podczas poprzedniego podania. W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) odnotowano łącznie 2216 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 1381 (64,1%) przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 176 (8,3%) zgonów (stan na dzień 30 września 2021). Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu ocenianego preparatu (zarejestrowanego w USA pod nazwą 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%).

Wśród ograniczeń analizy klinicznej należy wymienić fakt, iż we włączonych badaniach RCT stosowano różne produkty lecznicze zawierające alfa1-antytrypsynę, tj. obok wnioskowanej Respreezy (jako Zemaira na rynku amerykańskim; badanie RAPID), Alfalastin (badanie Dirksen 1999) i Prolastin (badanie EXACTLE). W badaniu Dirksen 1999 zastosowano również inny schemat dawkowania ocenianej interwencji niż wnioskowany. Większość punktów końcowych przedstawionych w prezentowanych badaniach nie określa minimalnej klinicznie istotnej różnicy (ang. *minimal clinically important difference* – MCID) i jest punktem surogatowym w ocenie progresji rozedmy płuc. Ponadto, brakuje dowodów, aby oceniana terapia wpływała istotnie na czas przeżycia chorych z niedoborem AAT oraz śmiertelność w tej grupie.

[redacted] a wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted]

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

Odnalezione wytyczne kliniczne (GOLD 2023, NICE 2019, ERS 2017, COPD Foundation 2016, PTChP/PPTD/PTGHiŻD 2016) za wyjątkiem NICE 2019 wskazują na możliwość prowadzenia terapii zastępczej u pacjentów z AATD.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji w populacji zgodnej z wnioskiem, dwie z nich były pozytywne (HAS 2018, HAS 2016), jedna pozytywna warunkowo (CADTH 2022), a trzy negatywne (AWMSG 2017, NCPE 2016, SMC 2016).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwe spowolnienie niszczenia tkanki płuc w porównaniu do placebo oraz niewielką rzeczywistą korzyść. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak opłacalności kosztowej leczenia, brak wystarczająco przekonujących analiz klinicznych i ekonomicznych, brak wykazania poprawy w zakresie zaostrzeń płucnych, czynności płuc oraz jakości życia.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych 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, cena zbytu netto: ██████████,
- 4000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991439798, cena zbytu netto: ██████████,
- 5000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991439804, cena zbytu netto: ██████████.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, ██████████, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

██

Problem zdrowotny

Niedobór alfa1-antytrypsyny lub synonimicznie niedobór inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD – ang. *alpha-1-antitrypsin deficiency*) należy do zaburzeń przemian białek osocza i 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.

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.

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.

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. Częstość występowania ciężkiej formy niedoboru AAT szacuje się na 1/9110, co oznaczałoby ok. 4189 osób z opisywanym fenotypem w Polsce. 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.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Respreeza wskazał brak leczenia uzupełniającego AAT z leczeniem objawowym stosowanym w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, tj. placebo + BSC (ang. *Best Supportive Care*, najlepsza terapia standardowa).

Jako komparator dodatkowy uwzględniono inny dostępny w Polsce ludzki osoczopochodny preparat AAT - Prolastin.

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

Podsumowując, wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Respreeza jest preparatem osoczopochodnym, zawierającym inhibitor alfa-1 proteinazy, będący głównym czynnikiem antyproteazowym w dolnych drogach oddechowych, gdzie hamuje elastazę neutrofilową (NE) i tym samym zapobiega niepożądaną proteolizie tkanki płucnej przez NE.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), lek Respreeza wskazany jest 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).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, a pacjenci są kwalifikowani do leczenia zgodnie z kryteriami kwalifikacji programu lekowego: „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD-10: J44.8 i E88.0).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności klinicznej oparto na 3 badaniach RCT, w których porównywano alfa1-antytrypsynę z placebo:

- RAPID, badanie wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie, interwencje: alfa1-antytrypsyna (AAT) dożylnie 60 mg/kg m.c. co tydzień przez 24 miesiące vs placebo dożylnie, liczba pacjentów w grupie AAT: 93, liczba pacjentów w grupie placebo: 87,
- RAPID-OLE, faza przedłużona badania RAPID z dodatkową oceną bezpieczeństwa dla alternatywnego dawkowania leku, interwencje: alfa1-antytrypsyna dożylnie 60 mg/kg m.c. na tydzień, przez 2 lata, podawana bez zaślepienia, ostatnie podanie leku w fazie RCT było jednocześnie pierwszym podaniem w fazie OLE (brak okresu „washout”), w badaniu 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, ang. *delayed-start group*, N=64),
- Dirksen 1999, badanie wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie, interwencje (odmienny od wnioskowanego schemat dawkowania): alfa1-antytrypsyna dożylnie 250 mg/kg m.c. co 4

tyg. (Alfalastin) przez ≥ 3 lata vs placebo dożylnie w postaci ludzkiej albuminy w roztworze izotonicznym w dawce 625 mg/kg m.c. co 4 tyg. przez ≥ 3 lata, liczba pacjentów w grupie AAT: 28, liczba pacjentów w grupie placebo: 28,

- EXACTLE, badanie wieloośrodkowe, podwójne zaślepienie, interwencje: alfa1-antytrypsyna, (Prolastin) dożylnie 60 mg/kg m.c. co tydzień, przez około 30 miesięcy vs placebo (albumina 2%) dożylnie, dopasowane do AAT, liczba pacjentów w grupie AAT: 38, liczba pacjentów w grupie placebo: 39.

Wnioskodawca do analizy klinicznej (AK) włączył ponadto badanie RCT porównujące produkt Respreeza z produktem Prolastin (ocena biorównoważności) oraz 7 badań obserwacyjnych, pro- lub retrospektywnych, obejmujących co najmniej 25 pacjentów leczonych AAT w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Do AK wnioskodawcy włączono również 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. Wnioski z włączonych przeglądów były zbieżne z wnioskami płynącymi z przeprowadzonej analizy klinicznej.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań RCT według skali Jadad i narzędzia RoB2 (Cochrane Risk of Bias 2). Badania RAPID i EXACTLE uzyskały maksymalną możliwą 5-punktową ocenę w skali Jadad. Natomiast badanie Dirksen 1999 uzyskało 4 punkty, ze względu na brak szczegółowego opisu zaślepienia. Ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RAPID i EXACTLE oceniono na niskie, natomiast w badaniu Dirksen 1999 na średnie.

Wszystkie włączone przeglądy ocenione przez wnioskodawcę w skali AMSTAR2 otrzymały ocenę „krytycznie niskiej wiarygodności”.

Skuteczność

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) 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 wariantcie (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 przedłużonej 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

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), $p=0,0266$.

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.

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.

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), $p = 0,7701$.

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

W badaniu RAPID nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie jakości życia wg kwestionariusza SGRQ. Zmiany wyników nie były również istotne klinicznie.

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), $p=0,5433$.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem preparatem Respreeza wystąpiły u około 24% chorych z obu grup badania RAPID, 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 niepożądanymi, 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.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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

Oprócz ww. reakcji nadwrażliwości, ostrzeżenia dotyczą możliwości występowania w preparacie śladowych 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 ciężkiej nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych. Ponadto, istnieją potencjalne zagrożenia związane z leczeniem w warunkach domowych/samodzielnym podawaniem przez pacjenta produktu leczniczego, jak również z postępowaniem w razie wystąpienia działań niepożądanych, a zwłaszcza reakcji nadwrażliwości. Dodatkowo, 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. U pacjentów przyjmujących regularnie/wielokrotnie inhibitory proteinaz pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć odpowiednie szczepienia (przeciwko WZW typu A i B). Należy zaznaczyć, iż palenie tytoniu jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia i progresji rozedmy.

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.

Agencja Żywności i Leków (FDA)

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) odnotowano łącznie 2216 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 1381 (64,1%) przypadków ciężkich 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 ocenianego preparatu (zarejestrowanego w USA pod nazwą 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%).

Nie znaleziono raportów o zdarzeniach niepożądanych dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji na stronach URPL.

Ograniczenia analizy

We włączonych badaniach RCT stosowano różne produkty lecznicze zawierające alfa1-antytrypsynę, tj. obok wnioskowanej Respreezy (jako Zemaira na rynku amerykańskim; badanie RAPID), Alfalastin (badanie Dirksen 1999) i Prolastin (badanie EXACTLE).

Badanie EXACTLE było badaniem eksploracyjnym (exploratory study) i nie wykonano w nim oceny mocy badania, a 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.

Ponadto, w badaniach wykorzystano surogatowe punkty końcowe.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA) w dożywotnym, 49-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej- NFZ i świadczeniobiorcy.

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

Wyniki analizy podstawowej

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

Wyniki analizy progowej

Oszacowane progowe ceny zbytu netto są [redacted] niż cena wnioskowana [redacted] i wynoszą:

- Respreeza 1000 mg- [redacted],
- Respreeza 4000 mg- [redacted],

- Respreeza 5000 mg- [REDACTED].

Ceny z perspektywy wspólnej są [REDACTED] niż przedstawione powyżej.

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii przy zastosowaniu ocenianej technologii [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Do ograniczeń przedstawionego przez wnioskodawcę modelu ekonomicznego należą przede wszystkim założenia uwzględnione przy jego konstrukcji dotyczące przebiegu choroby, nieaktualne założenia dotyczące kosztów zarządzania chorobą, w tym leczenia POChP. Ponadto, do ograniczeń analizy należy uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia nieadekwatnych do lokalnych warunków epidemiologicznych oraz niską jakość danych literaturowych.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

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

W związku z przedstawieniem badania RCT, wskazującym na przewagę AAT w porównaniu z przyjętym komparatorem, **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w trzyletnim horyzoncie czasowym.

W analizie rozważano dwa scenariusze; istniejący oraz scenariusz nowy. 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.

Wyniki analizy wrażliwości

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

Ograniczenia analizy

W związku z brakiem aktualnych danych z rejestru chorych, oszacowania wielkości populacji docelowej przeprowadzono na podstawie opinii eksperta klinicznego.

Wnioskodawca nie przedstawił w zaktualizowanych analizach, założeń przyjętych ostatecznie w wariantach analizy wrażliwości.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wraz ze zleceniem MZ zwrócono się z prośbą o:

- *weryfikację konieczności wykonywania pletyzmografii całego ciała przy kwalifikacji pacjenta do przedmiotowego programu lekowego:*
 - 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.
- *ocenę, czy wymienione wskaźniki efektywności terapii w części »Monitorowanie programu lekowego« uzgodnionego programu lekowego są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu:*
 - biorąc pod uwagę zakres parametrów ocenianych w badaniach klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej można uznać, że zaproponowane 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*).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

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



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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokumenty 5 organizacji, które odnoszą się do leczenia niedoboru alfa1-antytrypsyny:

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2023),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019),
- European Respiratory Society (ERS 2017),
- Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Foundation (COPD Foundation 2016),
- Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii Dziecięcej (PTChP/PPTD/PTGHiŻD 2016)

We wszystkich odnalezionych 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).

Rekomendacje nie są spójne w zakresie wymaganego poziomu FEV1 kwalifikującego do terapii. Terapia dożylna ludzkim inhibitorem alfa1-antytrypsyny rekomendowana jest u pacjentów, u których FEV1 po podaniu leków rozkurczających oskrzela wynosi 30-65% przewidywanego (również w polskich wytycznych PTChP/PPTD/PTGHiŻD 2016 które wskazują, iż dożylny AAT może być stosowany u pacjentów z wyższym FEV1 niż 65%, u których roczny spadek FEV1 \geq 50mL/rok).

W polskich wytycznych zwrócono uwagę, że nie ma 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.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji, w tym dwie pozytywne, jedną pozytywną warunkowo oraz trzy negatywne.

Rekomendacje pozytywne

- HAS 2018 (fr. *Haute Autorité de Santé*) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące udokumentowanego ciężkiego niedoboru alfa1-antytrypsyny u dorosłych w celu spowolnienia postępu rozedmy płuc (np. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ), mimo braku dodatkowej wartości klinicznej rekomenduje się refundację preparatu Respreeza ze względu na uzupełnienie asortymentu stosowanych produktów leczniczych w tym wskazaniu.
- HAS 2016 w powyższym wskazaniu rekomenduje refundację preparatu Respreeza pomimo, iż rzeczywista korzyść z jego stosowania jest niewielka w porównaniu z obecnym leczeniem pacjentów z rozedmą płuc z niedoborem alfa1-antytrypsyny.

Rekomendacja pozytywna warunkowo

- CADTH 2022 (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych z ciężkim niedoborem inhibitora alfa-1 proteinyazy (np. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) lub PiSZ) i klinicznymi objawami rozedmy płuc, na podstawie wyników badania klinicznego stwierdza się, iż oceniany produkt leczniczy (Zemaira) może spowalniać proces degradacji tkanki płucnej i spadek czynności płuc u pacjentów z ww. rozpoznaniem.

Rekomendacje negatywne

- AWMSG 2017 (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące, w celu spowolnienia postępu rozedmy płuc u osób dorosłych z udokumentowanym ciężkim niedoborem inhibitora alfa-1 proteinyazy (np. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ), nie przedstawiono wystarczająco solidnych analiz klinicznych i ekonomicznych, aby uzyskać akceptację AWMSG.
- NCPE 2016 (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*) we wskazaniu: spowolnienie postępu rozedmy płuc u dorosłych z udokumentowanym ciężkim niedoborem A1PI (np. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ), uznano preparat 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).
- SMC 2016 (ang. *Scottish Medicines Consortium*) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące, w celu spowolnienia postępu rozedmy płuc u dorosłych z udokumentowanym ciężkim niedoborem inhibitora alfa-1 proteinyazy (A1-PI), 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2023 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4500.3977.2021.21.WMO, PLR.4500.3978.2021.20.WMO, PLR.4500.3979.2021.19.WMO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Respreeza, ludzki inhibitor alfa-1 proteinyazy, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji (1000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991245702, 4000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu, GTIN: 05909991439798, 5000 mg, 1, fiol. proszku + 1 fiol. rozp. + zestaw do transferu,

GTIN: 05909991439804), we wskazaniu: „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)” na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 86/2023 z dnia 7 sierpnia 2023 roku w sprawie oceny leku Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2023 z dnia 7 sierpnia 2023 roku w sprawie oceny leku Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”,
2. Raport nr OT.423.1.22.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Respreeza (ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy) we wskazaniu: „Leczenie chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 27.07.2023r.