



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *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,*

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

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

*Niedobór AAT jest najczęstszą chorobą genetyczną w populacji osób dorosłych pochodzenia europejskiego. 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. Produkt leczniczy Respreeza nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.*

Dowody naukowe

W większości odnalezionych wytycznych (oprócz NICE 2019) w leczeniu niedoboru AAT wskazywana jest możliwość prowadzenia terapii zastępczej

u pacjentów. 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.

Interpretując wyniki analizy klinicznej 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.

Poniżej odniesiono się do dostępnych dowodów naukowych:

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. Natomiast pomiar gęstości wykonany w pomiarze TLC wskazywał Respreeza (ludzki inhibitor alfa1 proteinyazy) 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. 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. 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, 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 w porównaniu do 1,42 w grupie placebo. Stosunek częstości zaostrzeń obliczony przez autorów badania z uwzględnieniem czynników

dopasowania wskazywał na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, natomiast różnica średnich między grupami obliczona przez wnioskodawcę była istotna statystycznie na niekorzyść AAT. 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. W badaniu EXACTLE średnia roczna częstość zaostrzeń choroby była wyższa w grupie AAT w porównaniu do grupy placebo, ale różnica nie była istotna statystycznie. 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.

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. Po dwóch latach badania RAPID odnotowano zmniejszenie zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLCO) w obu analizowanych grupach, ale różnice te nie były istotne statystycznie. W pozostałych badaniach również nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmian wartości parametru DLCO, w tym również w wyniku metaanalizy danych dotyczący oceny średniej rocznej zmiany wartości DLCO, na podstawie badań Dirksen 1999 i EXACTLE.

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. 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 natomiast w momencie wystąpienia krańcowej niewydolności oddechowej 19,0 g/l. Na podstawie tych danych ekstrapolowano czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc który w grupie AAT wyniósł 18,1 lat a w grupie PLA 12,3 lat. 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. Podobnie, istotnej różnicy w zmianie całkowitego wyniku SGRQ pomiędzy grupami AAT oraz placebo nie odnotowano w badaniu EXACTLE:. Obserwacje te potwierdzał także wynik metaanalizy obu badań.

Problem ekonomiczny

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 wielokrotnie przekracza aktualny próg opłacalności.

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;

Główne argumenty decyzji

- brak jest dowodów, aby oceniana terapia wpływała istotnie na czas przeżycia chorych z niedoborem AAT oraz śmiertelność w ich grupie;
- większość punktów końcowych przedstawionych w prezentowanych badaniach nie określa minimalnej klinicznie istotnej różnicy (ang. minimal clinically important difference – MCID);
- koszty proponowanego leczenia wielokrotnie przekraczają przyjęty próg opłacalności z punktu widzenia korzyści terapeutycznych, co oznacza że prognozowany koszt terapii jest nieadekwatny do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Odpowiedzi na zapytanie Ministra Zdrowia

1. W odniesieniu do konieczności wykonywania pletyzmografii całego ciała przy kwalifikacji pacjenta do przedmiotowego programu lekowego Rada stoi na stanowisku, że w rekomendacjach klinicznych nie wymienia się tej metody

w kontekście kwalifikacji do leczenia AATD stąd nie ma konieczności jej wykonywania.

- 2. Wymienione wskaźniki efektywności terapii refundowanych w ramach ocenianego programu są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii Rada uważa, zgodnie z opinią analityków AOTMiT, że 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).*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.22.2023 „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)«”; data ukończenia: 27 lipca 2023 r.