

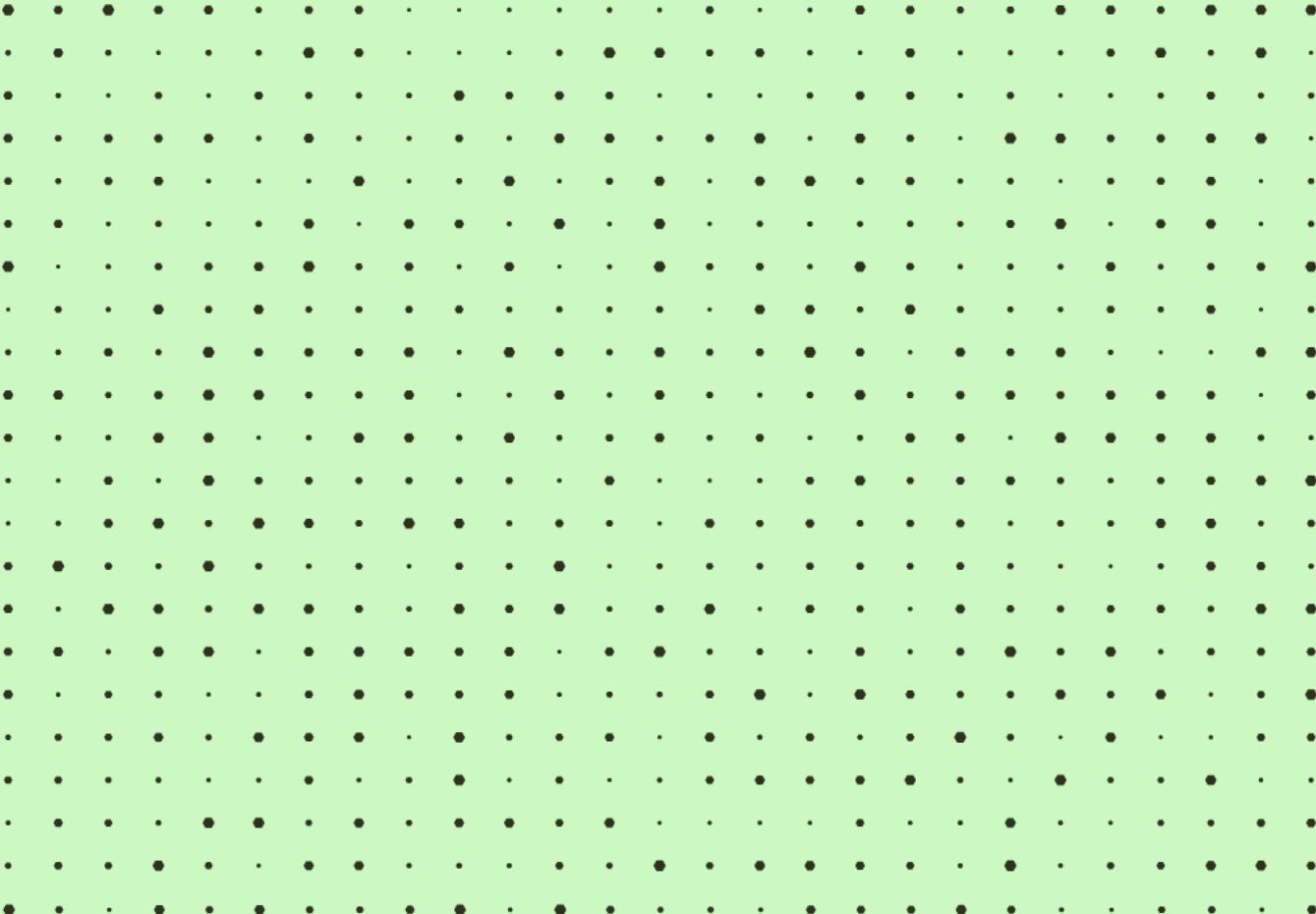
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

# Alfa-1-antitrypsin (Prolastina og Respreeza)

Til vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig alfa-1-proteinasehemmermangel. Pasienten skal være under optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom, vurdert av helsepersonell med erfaring med alfa-1-proteinasehemmermangel.

ID2022\_099 (Respreeza) og ID 2022\_130 (Prolastina)

**24.06.2024**



## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetshaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

## Forenklet oppsummering

### Hva er alfa1-antitrypsin?

Alfa1-antitrypsin (A1AT) er et legemiddel som brukes for å bremse ødeleggelse av lungevevet (emfysem) hos voksne med dokumentert alvorlig A1AT-mangel. A1AT er et protein som beskytter vev, spesielt i lungene, mot skade fra proteinnedbrytende enzymer. Sykdommen kan føre til kronisk lungesykdom og/eller kronisk leversykdom. Behandling med A1AT gis som infusjon (drypp i en blodåre) på sykehus en gang i uken.

Behandlingen kan være livslang og gis så lenge den virker og tåles av pasienten, eller av andre grunner må avsluttes.

**Hva er en metodevurdering?** Du kan lese om DMPs arbeid med metodevurderinger [her](#).

**Hva er alfa1-antitrypsinmangel?** Du kan lese om alfa1-antitrypsinmangel på [her Alfa1-antitrypsinmangel - NHI.no](#)

### Hvor alvorlig er sykdommen?

A1AT-mangel er en arvelig tilstand hvor forløpet varierer betydelig fra individ til individ. De fleste med arvelig disposisjon for tilstanden utvikler ikke alvorlig sykdom. Imidlertid har personer med alvorlig A1AT-mangel økt risiko for emfysem, kronisk leversykdom og andre sykdomstilstander som kan forkorte levetid og redusere livskvalitet. Sykdommen utvikler seg gradvis over mange år. De første symptomene inkluderer kortpustethet etter lett aktivitet, redusert evne til å trene og hvesende åndedrett. I de mest alvorlige tilfellene av emfysem er lungetransplantasjon det siste alternativet. Symptomer oppstår vanligvis i voksen alder, rundt 40 år.

### Hvem kan få behandling med A1AT hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

A1AT er til behandling hos voksne med dokumentert alvorlig A1AT-mangel som er under optimal behandling, og som har lungesykdom med forverring. Tallene er usikre, men det anslås at dette utgjør rundt 80 pasienter i Norge, med 8-10 nye tilfeller hvert år. Det kan være aktuelt med kriterier for oppstart og eventuell avslutning av behandlingen (start- og stoppkriterier) ved en innføring.

### Hvordan er nytten av A1AT-behandling undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med A1AT ved A1AT-mangel er undersøkt i tre kliniske studier: Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2015. I disse studiene ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med A1AT eller med narremedisin (placebo). Etter minst 2 års oppfølging så man blant annet på endring i lungefunksjon, emfysem, livskvalitet og gangevne hos pasientene. Resultater fra disse studiene viste at både pasientene som fikk behandling med A1AT og de som fikk placebo opplevde en forverring av lungefunksjon og emfysem. Pasienter som ble behandlet med A1AT hadde langsommere forverring av emfysem enn pasienter som fikk placebo. Det var imidlertid ingen forskjell mellom gruppene når det gjaldt andre, pasientrelevante utfallsmål, slik som lungefunksjon, livskvalitet eller gangevne. Behandling med A1AT ser ikke ut til å gi flere bivirkninger enn placebo.

### DMPs vurdering av dokumentasjonen

DMP har vurdert studiene og dokumentasjonen som legemiddelfirmaene Grifols og CSL Behring har sendt inn om A1AT-behandling. Studiene viser samlet at A1AT behandling bremser forverring av emfysem og gir

økt mengde A1AT i blodet. Men studiene viste ingen effekt på pasientrelevante utfallsmål som lungefunksjon, forverring av symptomer eller livskvalitet. Det finnes heller ikke god nok dokumentasjon på om A1AT-behandling kan forbedre overlevelsen eller redusere behovet for lungetransplantasjoner. Små studier og kort varighet av studiene, medfører usikkerhet knyttet til den kliniske effekten av A1AT-behandling.

DMP vurderer at A1AT-behandlingen har en mereffekt av ukjent størrelse, men det er stor usikkerhet rundt effekten av A1AT-behandling på viktige kliniske utfallsmål som lungefunksjon, forverring og overlevelse. Medisinske fageksperter som DMP har konsultert vurderer at det er sannsynlig at behandling med A1AT kan bidra til å bremse sykdomsprogressjonen, og at lungefunksjon og livskvalitet kan påvirkes.

#### **Hva koster behandling med A1AT-behandling?**

Det finnes to preparater med A1AT: Prolastina og Respreeza. Det koster om lag 1,2 millioner kroner, inkludert merverdiavgift, for ett års legemiddelbehandling med A1AT. Behandlingen kan være livslang og gis så lenge den virker og tåles av pasienten. Beregningene inkluderer også kostnader knyttet til administrasjon av legemiddelet.

Det foreligger rabatterte priser for legemidlene. Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene. Disse konfidensielle prisene vil komme frem i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

#### **Hvem avgjør om A1AT -behandling skal tas i bruk?**

DMPs rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus. For A1AT-behandling finnes det ikke nok dokumentasjon til å beregne kostnaden for et godt leveår, slik at DMP kun fikk i oppdrag å gjøre en forenklet vurdering av effekt og sikkerhet.

## Sammendrag

### Metode

Metodevurdering av legemiddele Respreeza og Prolastina (alfa1-proteinasehemmere). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Respreeza fikk markedsføringstillatelse i 2015 gjennom sentral prosedyre i Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Prolastina fikk markedsføringstillatelse i 2008 gjennom gjensidig anerkjennelsesprosedyre med Tyskland som utrederland. Ved utstedelse av markedsføringstillatelse, er det vurdert at metodene har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av CSL Behring og Grifols.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling*	ID2022_099 og ID2022_130  <i>En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for alfa1-antitrypsin som vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig alfa1-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pasienten skal være under optimal behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom og være vurdert av helsepersonell med erfaring med behandling av alfa1-proteinasehemmermangel.</i>
Legemiddelfirma	CSL Behring, Grifols
Preparat	Respreeza, Prolastina
Virkestoff	Human alfa-1-proteinasehemmer
ATC-kode	B02AB02
Aktuell indikasjon*	Respreeza og Prolastina er indisert for vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig alfa1-proteinasehemmermangel (for eksempel genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pasienten skal være under optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom (for eksempel lavere forsert ekspiratorisk volum per sekund (FEV1) enn forventet, svekket gangkapasitet eller økt antall eksaserbasjoner), vurdert av helsepersonell med erfaring med behandling av alfa1-proteinasehemmermangel.
Virkningsmekanisme	Human alfa1-proteinasehemmer anses å være den primære anti-proteasen i nedre luftveier, der den hemmer nøytrofil elastase (NE). Normale, friske personer produserer tilstrekkelig alfa1-proteinasehemmer til å kontrollere NE produsert av aktiverte nøytrofiler, og er derfor i stand til å hindre uheldig proteolyse av lungevev av NE. Tilstander som øker nøytrofil akkumulering og

	aktivering i lungen, som respiratorisk infeksjon og røyking, vil i sin tur øke nivået av NE.
Dosering	Den anbefalte dosen med Prolastina og Respreeza er 60 mg/kg kroppsvekt administrert én gang per uke. Begge legemidler administreres ved intravenøs infusjon etter rekonstituering.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: budsjettkonsekvensanalyse Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Bestillerforum for Nye metoder har bestilt metodevurdering av to alfa1-antitrypsin-preparater, ID2022_099 Respreeza og ID2022_130 Prolastina. Begge bestillingene var opprinnelig kostnad-nytte-vurderinger (løp C), men ble endret til forenklete metodevurderinger (løp D) den 13.02.2023 da det ikke foreligger kliniske data til å gjøre en kostnad-nytte-analyse.

\*DMP har slått sammen de to bestillingene i én leveranse, og denne teksten avviker noe fra bestilling- og indikasjonsordlyden for de enkelte preparatene.

## Sykdom

Alfa-1-proteinasehemmermangel	
Om sykdommen	Alfa1-antitrypsin (A1AT)-mangel er en arvelig autosomal dominant sykdom der mutasjon i SERPINA1 genotyper fører til utilstrekkelig konsentrasjoner av A1AT proteiner i blodet og andre vev. A1AT spiller en viktig rolle i beskyttelsen av vev med elastin, spesielt i lungene, mot skader forårsaket av proteolytiske enzymer. A1AT-mangel kan medføre utvikling av kronisk lungesykdom og/eller kronisk leversykdom.
Pasientgrunnlag i Norge	Antall aktuelle pasienter i Norge er ukjent. Basert på tall fra Danmark og innspill fra medisinske fageksperter antas det å være 80-100 pasienter, med 8-10 nye pasienter hvert år. Disse estimatene er svært usikre.
Behandling i norsk klinisk praksis	A1AT-substitusjonsbehandling forventes som en tilleggshandling til de symptomlindrende og symptomforebyggende behandlingene som anbefales i de nasjonale retningslinjene for behandling av KOLS i dag.

## Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

### DMPs vurdering av nytte:

Denne metodevurderingen baserer seg i hovedsak på tre randomiserte dobbelt-blindede kontrollerte multisenter studier, Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2015, som undersøkte effekt og sikkerhet av A1AT-behandling sammenlignet med placebo med en oppfølgingstid på 2-3 år. En metaanalyse utført av Medicinrådet i Danmark med resultater fra disse studiene viste at pasienter som ble behandlet med A1AT hadde signifikant langsommere progresjon av emfysem (målt med CT lungetetthet) enn pasienter som fikk placebo og høyere A1AT-nivå i serum. Det var imidlertid ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt andre, pasientrelevante utfallsmål, slik som lungefunksjon, livskvalitet og gangkapasitet. Data på viktige endepunkter som overlevelse, lungetransplantasjon, og sykehusinnleggelse er enten manglende eller svært begrenset. DMP har også mottatt brukerinnspill fra Interessegruppen LHL Alfa på saken.

Behandling med A1AT ser ikke ut til å gi flere alvorlige uønskede hendelser enn placebo.

Det finnes per i dag ingen målrettet behandling mot alvorlig A1AT-mangel i Norge. Pasientene følger behandlingsretningslinjer for KOLS og får i hovedsak symptomlindrende og symptomforebyggende behandling. DMP vurderer at A1AT-behandling som tillegg til standardbehandling trolig har en mereffekt av ukjent størrelse. Det er imidlertid usikkert i hvilken grad den observerte effekten av A1AT-behandling på CT lungetetthet kan overføres til klinisk relevante og pasientnære utfallsmål samt harde endepunkter. Medisinske fageksperter som DMP har konsultert vurderer at det er plausibelt at substitusjonsbehandling med A1AT kan bidra til å bremse sykdomsprogressjonen, og at lungefunksjon og livskvalitet kan påvirkes.

### DMPs vurdering av ressursbruk:

Behandling med A1AT antas å være livslang. Legemiddelkostnaden for et års behandling er om lag 1 million NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I tillegg kommer kostnader forbundet med administrasjon av legemidlet på om lag 175 000 NOK per år.

### DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da dette er en metodevurdering uten beregning av kostnadseffektivitet, har ikke DMP utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Sykdomsforløp ved alvorlig A1AT-mangel varierer, og er avhengig av blant annet genotype, miljøfaktorer som røyking og eventuell annen komorbiditet. Publikasjoner basert på det svenske AAT-registeret tyder på at pasienter med alvorlig A1AT-mangel (PIZZ genotype) har signifikant lavere overlevelse enn den generelle befolkningen, og dette gjelder spesielt pasienter som røyker og som har respirasjonssymptomer. Forhøyet dødelighet ses imidlertid i mindre grad hos de uten respirasjonssymptomer, de som aldri har røyket og de som ble identifisert gjennom screening.



Sykdommen kan medføre redusert livskvalitet som følge av vansker med å utføre dagligdagse oppgaver, delta i familie- og sosialt liv, delta fritidsaktiviteter, og redusert psykisk helse. I tillegg kan redusert evne til å stå i arbeid påvirke både økonomi og sosialt nettverk. For pårørende kan det være skremmende å se på gjentatte alvorlige episoder med livstruende lungebetennelser, forholde seg til omfattende pleiebehov og sykehusinnleggelser.

**DMPs vurdering av budsjettvirkninger:**

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes budsjett ved å ta i bruk A1AT ved behandling av alvorlig A1AT-mangel vil være om lag 133 millioner NOK per år i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettanalysene er basert på kostnader for det billigste preparatet (Prolastina) og kostnader knyttet til administrasjon av legemidlet.

**DMPs vurdering av usikkerhet:**

Usikkerheten i metodevurderingen er i hovedsak knyttet til behandlingseffekten av A1AT på kliniske utfallsmål og harde endepunkter. Det er usikkert om behandlingseffekt på CT lungetetthet kan overføres til pasientrelevante kliniske utfallsmål, samt forlenget overlevelse og redusert behov for lungetransplantasjoner. Manglende effekt på kliniske utfallsmål kan muligens forklares med kort oppfølgingstid, heterogenitet, og begrenset størrelse på studiepopulasjonene. Medisinske fagekspertes som DMP har konsultert med vurderer at det er biologisk sannsynlig at substitusjonsbehandling med A1AT kan bidra til å bremse sykdomsprogressjonen, og at lungefunksjon og livskvalitet kan påvirkes.

Det er ukjent om studiepopulasjonen skiller seg nevneverdig fra aktuelle norske pasienter. Det er også usikkert hvordan eventuelle ulikheter i faktorer som genotype, A1AT-serumnivå, lungefunksjon, røykestatus, grad av emfysem og samtidig behandling påvirker effekten av A1AT-behandling i norsk klinisk praksis. Videre består dokumentasjonsgrunnet av relativt gamle studier.

Pasienter som ble behandlet med A1AT oppnådde serumnivåer som oversteg den antatte beskyttende terskelen på 11  $\mu\text{M}$ , men disse nivåene lå i den nedre enden av normalverdier. DMP er kjent med at det pågår to randomiserte kontrollerte studier som evaluerer doseforholdet mellom serumnivå av A1AT og effekt på CT lungetetthet, og hvorvidt en dose på 120 mg/kg vil være mer effektivt enn nåværende anbefalt dose. Disse forventes ferdigstilt i 2025 og 2027, og kan gi mer informasjon om hva som er optimal dosering av A1AT-behandling.

Siden prevalens og insidens av alvorlig A1AT-mangel i Norge er ukjent, er det stor usikkerhet knyttet til antallet pasienter som vil være aktuelle for behandling med A1AT i norsk klinisk praksis. Eventuelle vilkår ved innføring av metoden vil også påvirke antallet aktuelle pasienter.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>FORENKLET OPPSUMMERING</b> .....	<b>4</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>6</b>
Metode .....	6
Sykdom .....	7
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden .....	8
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE OVER TABELLER</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE OVER FIGURER</b> .....	<b>13</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>14</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>16</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1 Oversikt over oppdraget</b> .....	<b>17</b>
1.1.1 Endring av oppdragsrammen .....	17
1.1.2 Intervensjon.....	17
1.1.3 Oppdragsramme.....	18
<b>1.2 Alfa1-antitrypsinmangel</b> .....	<b>19</b>
<b>1.3 Alvorlighet og prognosetap</b> .....	<b>20</b>
<b>1.4 Behandling av alfa1-antitrypsinmangel i norsk klinisk praksis</b> .....	<b>21</b>
<b>1.5 Forventet plassering av alfa1-antitrypsin i behandlingsalgoritmen</b> .....	<b>21</b>
<b>2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG</b> .....	<b>23</b>
<b>2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier</b> .....	<b>23</b>
<b>2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt</b> .....	<b>28</b>

<b>3</b>	<b>PICO</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Problemstilling</b> .....	<b>29</b>
<b>3.2</b>	<b>Pasientpopulasjon</b> .....	<b>29</b>
3.2.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	29
3.2.2	DMPs vurdering.....	31
<b>3.3</b>	<b>Intervensjon</b> .....	<b>31</b>
3.3.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis.....	31
3.3.2	DMPs vurdering.....	32
<b>3.4</b>	<b>Komparator</b> .....	<b>32</b>
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis.....	32
3.4.2	DMPs vurdering.....	33
<b>3.5</b>	<b>Kliniske utfallsmål</b> .....	<b>33</b>
3.5.1	Relativ effekt.....	33
3.5.2	Uønskede medisinske hendelser.....	39
<b>4</b>	<b>BUDSJETTBEREGNINGER</b> .....	<b>40</b>
<b>4.1</b>	<b>Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Prolastina/Respreeza ved alvorlig alfa1-antitrypsinmangel i Norge</b> .....	<b>40</b>
<b>4.2</b>	<b>Estimat av kostnader per pasient</b> .....	<b>40</b>
<b>4.3</b>	<b>Budsjettkonsekvenser</b> .....	<b>41</b>
4.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	42
4.3.2	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten.....	42
	<b>REFERANSER</b> .....	<b>44</b>
	<b>APPENDIKS 1: PÅGÅENDE STUDIER FOR ALFA1-ANTITRYPSIN</b> .....	<b>47</b>
	<b>APPENDIKS 2: UØNSKEDE HENDELSER</b> .....	<b>48</b>
	<b>VEDLEGG 1: BRUKERINNSPILL</b> .....	<b>52</b>
	<b>VEDLEGG X: KOMMENTARER FRA PRODUSENT</b> .....	<b>64</b>

## Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder .....	17
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	18
Tabell 3. Start- og stoppkriterier for A1AT-behandling som anbefalt av Medicinrådet Danmark (17) .....	22
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	23
Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i Dirksen 2009, Dirksen 2009 og Chapman 2015. Kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR for Respreeza (22). .....	30
Tabell 6. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon og preparatomtaler (23,24). 31	
Tabell 7. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	40
Tabell 8. Legemiddel og administrasjonskostnader per pasient for Prolastina og Respreeza. Maksimal AUP inkl. mva. ....	41
Tabell 9. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Prolastina* til behandling av alvorlig A1AT-mangel (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). .....	42
Tabell 10. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett av Prolastina* til behandling av alvorlig A1AT-mangel (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). .....	43
Tabell 11. Alvorlige uønskede hendelser rapportert intervensjons- og placebogruppene i Dirksen 2009. Kilde: innsendt dokumentasjon .....	48
Tabell 12. Uønskede hendelser rapportert av $\geq 10$ % enten intervensjons- og placebogruppen i Chapman 2015. Kilde: innsendt dokumentasjon .....	50

## Liste over figurer

Figur 1. Forestplot med årlig endring I i lungetetthet (g/L) ved A1AT-behandling sammenlignet med placebo. Figuren er hentet fra Medicinrådets rapport (4). .....	34
Figur 2. Forestplot med endring i FEV1 ved A1AT-behandling sammenlignet med placebo. Figuren er hentet fra Medicinrådets rapport (4).....	35
Figur 3. Forestplot med endring i diffusjonskapasitet (DLCO) ved A1AT behandling sammenlignet med placebo. Figuren er hentet fra Medicinrådets rapport (4). .....	35
Figur 4 Forestplot med endring i livskvalitet målt med St. Georges respiratory questionnaire (SGRQ) ved behandling med A1A1 sammenlignet med placebo. Figur fra Medicinrådets rapport (4).....	37

## Logg

[tekst i klammer] er kolonnenavn i JARVIS

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for Respreeza og Prolastina	20-08-2015 - Respreeza 06-06-2008 - Prolastina
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	13-02-2023 - Respreeza 26-09-2022 - Prolastina
Dokumentasjon mottatt hos DMP	11-05-2023 - Respreeza 24-05-2023 - Prolastina
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	18-09-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	17-01-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	25-01-2021
Rapport ferdigstilt	24-06-20
Total tid hos DMP <sup>1</sup>	410 dager - Respreeza 397 dager - Prolastina
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager - Respreeza 7 dager - Prolastina
<b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>2</sup></b>	403 dager - Respreeza 390 dager - Prolastina
Herunder <sup>3</sup> :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	130 dager - Respreeza 116 dager - Prolastina
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	251 dager - Respreeza 238 dager - Prolastina

<sup>1</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>2</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>3</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Ahmed Rizwan Sadiq	Helse Sør-øst
Gunnar Reksten Husebø	Helse Vest

Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ailan Phan	Saksutreder	Rådgiver
Line Holtet Evensen	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

## Ordliste

Ordliste	
AUP	Apotekenes utsalgspris
A1AT	Alfa1-antitrypsin
DLCO	Diffusjonskapasitet
EMA	European medicines agency
FEV1	Forsert ekspiratorisk volum første sekundet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
NE	Nøytrofil elastase
ISWT	Inkrementell gangtest
MVA	Merverdiavgift
PAES	Post-authorization efficacy study
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SAES	Severe adverse events
SGRQ	St. George's respiratory questionnaire
TEAS	Treatment emergent adverse events



# 1 Bakgrunn

## 1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Respreeza fikk markedsføringstillatelse i 2015 gjennom sentral prosedyre i Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Prolastina fikk markedsføringstillatelse i 2008 gjennom gjensidig anerkjennelsesprosedyre med Tyskland som utrederland. Ved utstedelse av markedsføringstillatelse, er det vurdert at metodene har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Grifols (MT-innehaver for Prolastina) og CSL Behring GmbH (MT-innehaver for Respreeza).

### 1.1.1 Endring av oppdragsrammen

Bestillerforum for Nye metoder har bestilt metodevurdering av to alfa1-antitrypsin-preparater, ID2022\_099 Respreeza og ID2022\_130 Prolastina. Begge bestillingene var opprinnelig kostnad-nyttevurderinger (løp C), men ble endret til forenklede metodevurderinger (løp D) den 13.02.2023 da det ikke foreligger kliniske data til å gjøre en kostnad-nytte-analyse.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har løst disse to bestillingene i én leveranse.

### 1.1.2 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Alfa1-antitrypsin (Prolastina og Respreeza)	
<b>Indikasjon relevant for metodevurderingen</b>	Prolastina og Respreeza er indisert for langvarig substitusjonsbehandling hos personer med dokumentert alvorlig alfa1-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) og PiSZ). Pasienter skal få optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom (f.eks. lavere forsert ekspirasjonsvolum per første sekund (FEV1) enn forventet, nedsatt gavevne eller økt antall eksaserbasjoner), vurdert av helsepersonell med erfaring fra behandling av alfa1-proteinasehemmermangel.
<b>Virkningsmekanisme</b>	Human alfa1-proteinasehemmer anses å være den primære anti-proteasen i nedre luftveier, der den hemmer nøytrofil elastase. Personer som mangler endogen alfa1-proteinasehemmer er ikke i stand til å opprettholde passende antiproteaseforsvar og opplever raskere proteolyse av alveolveggen, som starter før utviklingen av klinisk påvisbar kronisk obstruktiv lungesykdom i tredje eller fjerde tiår.

	Det aktive virkestoffet i preparatene Prolastina og Respreeza, alfa1-antiprotease, er et naturlig protein som beskytter lungevevet mot skade. Det er hentet fra menneskeblod og fungerer ved å erstatte proteinet som mangler hos pasienter med alfa1-antiproteasehemmermangel.
<b>Dosering ved relevant indikasjon</b>	Den anbefalte dosen med Prolastina og Respreeza er 60 mg/kg kroppsvekt administrert én gang per uke. Begge legemidler administreres ved intravenøs infusjon etter rekonstituering.

### 1.1.3 Oppdragsramme

Tabell 2 oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et eldre virkestoff og preparatene fikk markedsføringstillatelse hhv. 06.06.2008 (Prolastina) og 20.08.2015 (Respreeza). Oppdaterte bestillinger er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
<b>Bestilling</b>	<p><b>ID2022_099:</b> En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved DMP for alfa1-antitrypsin (Respreeza) som er indisert for vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig alfa-1-proteinasehemmermangel (for eksempel genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pasienten skal være under optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom (for eksempel lavere forsert ekspiratorisk volum per sekund (FEV1) enn forventet, svekket gangkapasitet eller økt antall eksaserbasjoner), vurdert av helsepersonell med erfaring med behandling av alfa-1-proteinasehemmermangel. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p> <p><b>ID2022_130:</b> En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved DMP produkter for alfa1-antitrypsin (Prolastina) som er indisert for langvarig substitusjonsbehandling hos personer med dokumentert alvorlig alfa1-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) og PiSZ). Pasienter skal få optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom (f.eks. lavere forsert ekspirasjonsvolum per første sekund (FEV1) enn forventet, nedsatt gangevne eller økt antall eksaserbasjoner), vurdert av helsepersonell med erfaring fra behandling av alfa1-proteinasehemmermangel. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>	
<b>Analysetype(r)</b>	Budsjettkonsekvensanalyse	
PICO i innsendt dokumentasjon		
	<b>Beskrivelse</b>	<b>Kapittel for utredning</b>
<b>Populasjon</b>	Voksne med dokumentert alvorlig alfa1-proteinasehemmermangel (for eksempel genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pasienten skal være under optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom (for eksempel lavere forsert ekspiratorisk volum per sekund (FEV1) enn forventet, svekket gangkapasitet eller økt antall	3.2

	eksaserbasjoner), vurdert av helsepersonell med erfaring med behandling av alfa1-proteinasehemmermangel.	
<b>Intervensjon</b>	Alfa1-antitrypsin 60 mg/kg kroppsvekt administrert intravenøst én gang per uke + standardbehandling	3.3
<b>Komparator</b>	Placebo + standardbehandling	3.4
<b>Utfallsmål</b>	Progresjon av emfysem <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT lungetetthet</li> </ul> Lungefunksjon <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub></li> <li>- Diffusjonskapasitet (DL<sub>CO</sub>)</li> </ul> Helserelatert livskvalitet <ul style="list-style-type: none"> <li>- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</li> </ul> Andre utfall: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alfa1-antitrypsin serumnivå</li> <li>- Frekvens, varighet og alvorlighet av forverringer (eksaserbasjoner)</li> <li>- Gangtest</li> <li>- Kroppsmasseindex</li> <li>- Uønskede hendelser</li> <li>- Død</li> </ul>	3.5

Metodevurderingen baserer seg i hovedsak på tre randomiserte, kontrollerte studier som undersøkte effekten av alfa1-antitrypsin sammenlignet med placebo. I tillegg har DMP mottatt brukerinnspill i saken og innspill fra norske fagpersoner.

## 1.2 Alfa1-antitrypsinmangel

Alfa1-antitrypsin (A1AT)-mangel er en arvelig sykdom som gir gradvis ødeleggelse av lungevevet, det kan også utvikles leversykdom og andre komplikasjoner. Mutasjon i SERPINA1 genen fører til mangel på A1AT proteiner i blodet og andre vev. Dette kan medføre økt bindevevsdannelse i lunger og/eller lever som kan medføre utvikling av kronisk lungesykdom og/eller kronisk leversykdom.

A1AT, også kjent som alfa1-proteinasehemmer, spiller en viktig rolle i beskyttelsen av vev med elastin, spesielt i lungene, mot skader forårsaket av proteolytiske enzymer. Sykdommen er en underdiagnostisert tilstand som for mange medfører mange år med uforklarlige symptomer og mange legebeseøk (1). Om lag 150 ulike alleler av SERPINA1-genet har blitt identifisert. Flertallet av individene med alvorlig patofysiologisk mangel, identifisert med et A1AT- serumnivå under den antatte beskyttende terskelen på 11µM, har PiZZ-genotypen (homozygotisk for Z allelen) (2).

Individer med alvorlig A1AT-mangel (serumnivå <11µM) har økt risiko for å utvikle emfysem med symptomer som ofte debuterer i voksen alder (rundt 40 år), og leversykdom som kan oppstå i både pediatrik og voksen alder (3,4). Sykdommen utvikler seg gradvis over mange år. De første symptomene på lungeskade inkluderer kortpustethet etter lett aktivitet, redusert evne til å trene og hvesende åndedrett (5). I de mest alvorlige tilfellene av lungeskade, er lungetransplantasjon det eneste tilgjengelige behandlingsalternativet (5). Leversykdom hos de med alvorlig A1AT-mangel omfatter ulike kliniske

presentasjoner som kronisk hepatitt, cirrhose, hepatocellulært karsinom, og i sjeldne tilfeller akutt leversvikt (6).

Risikoen for å utvikle sykdommer relatert til A1AT-mangel avhenger ikke bare av genotypen individet har, men kan også påvirkes av andre faktorer, for eksempel røyking, luftforurensning og alkoholinntak (4,7,8). Sykdomsutviklingen hos den enkelte har stor variasjon og for enkelte individer med alvorlig A1AT-mangel forblir tilstanden asymptomatisk (2). Årsaken til at noen individer utvikler lungesykdom, mens andre forblir asymptomatiske, er ukjent, selv når betydelige risikofaktorer som røyking er tatt i betraktning (9).

I klinikken vurderes diagnosen A1AT-mangel hos pasienter som får KOLS i ung alder. Serumnivå av A1AT og gentesting kan bekrefte diagnosen. Ifølge medisinske fageksperter som DMP har konsultert, følges imidlertid den diagnostiske utredningen ikke alltid opp da det per i dag ikke har behandlingsmessige konsekvenser.

Antall personer med alvorlig A1AT-mangel i Norge er ukjent. Medisinske fageksperter anslår at totalt antall med Pi\*ZZ genotype kan være flere hundre til opp mot tusen. Ikke alle disse er diagnostisert per i dag. Selv om antallet personer med A1AT-mangel kan være betydelig, anses antallet pasienter som er aktuelle for substitusjonsbehandling med A1AT som relativt lavt. Basert på tall fra Danmark estimerer fagekspertene at antallet pasienter som er aktuelle for behandling med A1AT substitusjonsbehandling i Norge å ligge rundt 80-100 pasienter, med tilvekst av 8-10 nye pasienter hvert år. Det understrekes at disse estimatene er høyst usikre.

### 1.3 Alvorlighet og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden.

Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Dette kriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet dokumenteres ved hjelp av en kostnad-per QALY-analyse. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å gi en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene ved behandling med substitusjonsbehandlinger med human A1AT, har ikke DMP utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Naturlig forløp ved A1AT-mangel varierer, og er avhengig av blant annet genotype, miljøfaktorer som røyking og eventuell annen komorbiditet. Hos yngre individer (<40 år) er nedsatt leverfunksjon den viktigste årsaken til helseproblemer, mens nedsatt lungefunksjon er mindre vanlig (2). En studie basert på det svenske AAT-registeret viste at pasienter med genotypene Pi\*ZZ og Pi\*SZ identifisert ved neonatal screening, hadde normal lungefunksjon ved 30 års alder (10). Ved 42 års alder hadde imidlertid røykere/tidligere røykere med genotype Pi\*ZZ utviklet KOLS, og enkelte ikke-røykere med denne genotypen utviklet tidlige tegn på emfysem (11).

Publikasjoner basert på det svenske AAT-registeret tyder på at pasienter med alvorlig A1AT-mangel (PIZZ) har signifikant lavere overlevelse enn den generelle befolkningen, og dette gjelder spesielt pasienter som røyker og som har respirasjonssymptomer. Forhøyet dødelighet ses imidlertid i mindre grad hos de uten respirasjonssymptomer, de som aldri har røyket og de som ble identifisert gjennom screening (12,13,14) En studie av pasienter med genotypen Pi\*ZZ fra det svenske AAT-registeret og kontroller hentet fra det svenske folkeregisteret fulgte deltakerne i hhv. 12 og 17 år, og fant at pasienter med genotypen PIZZ

hadde 2-3 ganger høyere dødelighet (hazard ratio, HR, 2,2-3,8) sammenlignet med individer i den generelle populasjonen (13).

Sykdommen kan føre til redusert livskvalitet som følge av vansker med å utføre dagligdagse oppgaver, delta i familie- og sosialt liv, delta fritidsaktiviteter, og redusert psykisk helse. I tillegg kan redusert evne til å stå i arbeid påvirke både økonomi og sosialt nettverk. For pårørende kan det være skremmende å se på gjentatte alvorlige episoder med livstruende lungebetennelser, forholde seg til omfattende pleiebehov og sykehusinnleggelse.

Interessegruppen LHL Alfa-1 har bidratt med brukerinnspill som gir innsikt i hvordan sykdommen oppleves og hva det innebærer å leve med tilstanden (Se vedlegg 1).

## 1.4 Behandling av alfa1-antitrypsinmangel i norsk klinisk praksis

Det finnes per dags dato ikke nasjonale retningslinjer for behandling rettet mot alvorlig A1AT-mangel. Ifølge medisinske fagekspertene som DMP har konsultert er behandlingen i hovedsak symptomforebyggende samt lindrende, og følger de nasjonale behandlingsretningslinjene til KOLS som er i henhold til GOLD-kriteriene (15). Oppfølging av KOLS-pasienter består av hjelp til røykeavvenning, opptrening, vaksinasjoner, oppfordring til å begrense eksponering for skadelig luftforurensning, og bruk av legemidler for å lindre symptomer, øke funksjonsnivå og redusere hyppighet av forverringer (16). Ifølge medisinske fagekspertene som DMP har konsultert anbefaler veiledere utredning hos KOLS-pasienter som er under 40 år eller de med uttalt emfysem.

## 1.5 Forventet plassering av alfa1-antitrypsin i behandlingsalgoritmen

Substitusjonsbehandling med alfa1-antitrypsin (A1AT) har som formål å redusere utviklingen av emfysem ved å gjenetablere den beskyttende effekten av A1AT. Medisinske fagekspertene vurderer at behandlingen er biologisk rasjonelt. De mener at ved en eventuell innføring vil substitusjonsbehandling med A1AT være en tilleggsbehandling til de symptomlindrende og symptomforebyggende behandlingene som anbefales i de nasjonale retningslinjene for behandling av KOLS i dag.

Ifølge de medisinske fagekspertene er godkjent indikasjon (se Tabell 1) for Prolastina og Respreeza bred. Forskjellige genotyper vurderes som relevante, men det er usikkert om heterozygotiske pasienter vil være aktuelle for behandling. Tegn på progressiv sykdom og A1AT-serumnivå under 11 µM vurderes som viktige startkriterier for behandling. Behandling med A1AT vil trolig være livslang, inntil transplantasjon foretas, pasienten er terminal, eller behandlingen viser utilstrekkelig effekt.

Basert på innsendt dokumentasjon og innspill fra medisinske fagekspertene vurderes det at behandlingsstart er aktuelt for pasienter i alderen 40-60 år, da det som regel er i denne alderen symptomene debuterer. Behandlingen vurderes som spesielt viktig for pasienter som progredierer raskt. Det virker rasjonelt å starte behandling for aktuelle pasienter så tidlig som mulig. Imidlertid kan sykdomsforløpet hos disse pasientene variere i stor grad, og påvirkes av faktorer som røyking og annen komorbiditet.

De medisinske fagekspertene mener at ved en eventuell innføring i norsk klinisk praksis vil det være behov for å vurdere start- og stoppkriterier, og at kriteriene som benyttes i Danmark (som vurdert av Medicinrådet) virker relevante (se Tabell 3). For vurdering av behandlingseffekt og progresjon kan oppfølging bestå av lungefunksjonsmålinger og CT. CT er i dag ikke en del av klinisk praksis, men dette ansees som gjennomførbart av de medisinske fagekspertene.

Tabell 3. Start- og stoppkriterier for A1AT-behandling som anbefalt av Medicinrådet Danmark (17)

<p><b>Medicinrådets anbefaling</b></p> <p>Medicinrådet <b>anbefaler</b> human alfa-1-antitrypsin som mulig standardbehandling til alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel. Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets værdi og omkostningerne ved behandlingen.</p> <p>Anbefalingen gælder for patienter, som opfylder følgende kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Progredierende emfysem*</li><li>• Genotype PiZZ</li><li>• FEV1 35-70 % af forventet</li><li>• Dokumenteret rygeophør minimum seks måneder før behandlingsstart</li></ul> <p>*Progredierende emfysem betragtes som påvist, når CT-skanning har dokumenteret emfysem med samtidig nedsat lungefunktion (FEV1 35-70 %).</p> <p>Behandling forudsætter årlig revurdering. Behandlingen seponeres, hvis patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• får en lungetransplantation.</li><li>• vurderes terminal og fortsat behandling derfor skønnes udsigtsløs eller for krævende for patienten.</li><li>• ønsker afslutning.</li><li>• genoptager rygning. Dette kan kontrolleres ved kulitemåling forud for hver injektion for patienter, som behandles på hospital. For patienter, som selv administrerer behandling i hjemmet, kan cotininmåling hver 6. måned anvendes.</li><li>• ikke vurderes at have tilstrækkelig effekt af behandlingen. Tab af lungedensitet på mere end 30 g/L indenfor 10 års behandling bør medføre behandlingsophør.</li></ul> <p>Medicinrådet anbefaler, at regionerne anvender det af de tilgængelige præparater, der er billigst. Medicinrådet opfordrer Dansk Lungemedicinsk Selskab til at iværksætte indsamling af langtidsdata vedrørende effekten af behandlingen.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### DMPs konklusjon om komparator

Per i dag finnes det ingen målrettet behandling for personer med alvorlig A1AT-mangel. Ved en eventuell innføring vil substitusjonsbehandling med A1AT brukes som en tilleggsbehandling til dagens standardbehandling. DMP mener derfor at dagens standardbehandling er relevant komparator for denne metodevurderingen.

## 2 Klinisk evidensgrunnlag

### 2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Hverken CSL Behring AB eller Grifols Nordic AB har gjennomført systematiske litteratursøk.

Medisinrådet i Danmark gjorde en metodevurdering av A1AT til behandling av A1AT-mangel i 2020, og utførte i den sammenheng et systematisk litteratursøk (17). Videre har UpToDate gjort en litteraturgjennomgang for den samme problemstillingen i januar 2024 (2). Både Medicinrådet og UpToDate identifiserte de samme tre randomiserte kontrollerte studiene (RCT) som leverandørene har referert til i sin innsendte dokumentasjon. Denne metodevurderingen baserer seg i hovedsak på disse tre RCTene, som beskrives nærmere under. Medicinrådet identifiserte og inkluderte også observasjonsstudier i sin metodevurdering.

### 2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

Dirksen 1999 (18)	
Studie ID	-
Design	Randomisert, placebokontrollert og dobbelblindet.
Studielokasjon	Multisenterstudier utført ved to sentre i Danmark og Nederland.
Populasjon	Inkluderte pasienter med PI*ZZ fenotype (ikke definert) og moderat til alvorlig emfysem (FEV <sub>1</sub> 30 % - 80 % av forventet) fra et dansk og et nederlandsk A1AT-mangel-register. Alle pasientene hadde røyket tidligere, men sluttet minst 6 måneder før studiestart.  Pasientene ble randomisert i grupper, stratifisert på alder, FEV <sub>1</sub> og nasjonalitet.  N=56
Intervensjon	A1AT 250 mg/kg hver 4. uke i ≥ 3 år. N=28
Komparator	Placebo (albumin 625 mg/kg) hver 4. uke i ≥ 3 år. N=28
Primært endepunkt	Lungefunksjon (endring fra baseline), FEV <sub>1</sub> målt med pasientassistert spirometri (PASS)
Sekundære endepunkter	Lungefunksjon (endring fra baseline): - Korrigert diffusjonskapasitet (K <sub>co</sub> ) - Diffusjonskapasitet (DL <sub>co</sub> )

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV<sub>1</sub></li> <li>- FVC</li> <li>- VC</li> </ul> <p>Progresjon av emfysem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT-scanning. Progresjon av emfysem målt som endring i lungedensitet (g/L) målt ved CT. Den 15 % percentil (PD15) ble brukt som effektmål. PD15 ble hentet ut et fra histogram over lungepiksler, og oppgitt som punktet (g/L) hvor 15 % av pikslene har lavere tetthet.</li> </ul>
Observasjonstid	Pasientene ble fulgt i inntil 5 år. Fulgt opp med lungefunksjonstesting hver tredje måned og CT en gang per år.
Datakutt	Ikke oppgitt. Rapporterer resultater som gjennomsnittlig årlig endring.
Ligger studien til grunn for markedsføringstillatelse?	Nei.
<b>EXACTLE trial (Dirksen 2009)(19)</b>	
Studie ID	<a href="#">NCT00263887</a>
Design	Randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet fase 2-studie.
Studielokasjon	Multisenterstudie utført ved tre sentre i Danmark, Sverige og Storbritannia.
Populasjon	<p>Inkluderte pasienter med alvorlig A1AT-mangel (serumkonsentrasjon &lt;11 µM) fra registre i Danmark, Sverige og Storbritannia. Inklusjonskriterier var ≥18 år, minst én forverring (eksaserbasjon) siste to årene, FEV<sub>1</sub> ≥25 % og ≤80 % av forventet og FEV<sub>1</sub>/VC-ratio ≤0,7. Pasienter med normal spirometri kunne inkluderes dersom korrigert diffusjonskapasitet (KCO) var ≤80 % av forventet.</p> <p>Pasienter med FEV<sub>1</sub> &lt;25 % av forventet, kroppsvekt &lt;42 kg og &gt;92 kg, som hadde fått lungekirurgi eller substitusjonsbehandling i løpet av de siste to årene eller som hadde røyket i løpet av de siste seks månedene, ble ekskludert.</p> <p>Pasientene ble tilfeldig fordelt i grupper ved blokkrandomisering, stratifisert på land.</p> <p>N=77</p>
Intervensjon	A1AT 60 mg/kg én gang per uke i to år, med mulighet for seks måneder forlengelse. N=38



Komparator	Placebo (2 % albuminoppløsning) én gang per uke i to år, med mulighet for seks måneder forlengelse. N=39
Primært endepunkt	Progresjon av emfysem <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT-skanning. Progresjon av emfysem målt som endring i lungetetthet (g/L) målt ved CT. Den 15. percentil (PD15) ble brukt som effektmål. PD15 ble hentet fra histogram over lungepiksler, og oppgis som punktet (g/L) hvor 15 % av pikslene har lavere tetthet.</li> </ul>
Sekundære endepunkter	Lungefunksjon (endring fra baseline) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Korrigert diffusjonskapasitet (<math>K_{CO}</math>)</li> <li>- Diffusjonskapasitet (<math>DL_{CO}</math>)</li> <li>- FEV<sub>1</sub></li> </ul> Helserelatert livskvalitet <ul style="list-style-type: none"> <li>- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</li> </ul> Andre utfall <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frekvens og alvorlighet av forverringer (eksaserbasjoner)</li> <li>- Uønskede hendelser</li> </ul>
Observasjonstid	Inntil 2,5 år
Datakutt	1 år, 2 år, 2,5 år
Ligger studien til grunn for vurdering av markedsføringstillatelse?	Pivotal studie for vurdering av markedsføringstillatelsen for Prolastina. Denne ble utstedt gjennom gjensidig anerkjennelsesprosedyre med Tyskland som utrederland.
<b>RAPID trial (Chapman 2015)(20)</b>	
Studie ID	<a href="#">NCT00261833</a> (åpen, enarmet forlengelsesstudie, RAPID-OLE: <a href="#">NCT00670007</a> )
Design	Randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet fase 4-studie.
Studielokasjon	Multisenterstudie utført ved 28 sentre i 13 land (Australia, Canada, Tsjekkia, Danmark, Estland, Finland, Tyskland, Irland, Polen, Romania, Russland og Sverige).
Populasjon	Inkluderte pasienter i alderen 18-65 år med emfysem på grunn av A1AT-mangel (serumkonsentrasjon $\leq 11 \mu M$ ) og FEV <sub>1</sub> mellom 35-70 % av forventet.  Pasienter som hadde røyket i løpet av de siste seks månedene, som hadde gjennomgått eller ventet på lungetransplantasjon, lobektomi eller lungevolumreduserende kirurgi, eller hadde selektiv IgA-mangel, ble ekskludert.

	<p>Pasientene ble tilfeldig fordelt i grupper med en datastyrt pseudotilfeldig tallgenerator, stratifisert for studiesenter.</p> <p>N=180</p>
Intervensjon	<p>A1AT 60 mg/kg én gang per uke i to år.</p> <p>Pasienter som ble rekruttert utenfor USA kunne delta i en åpen, enarmet forlengelsesstudie med alfa1-antitrypsin i ytterligere to år.</p>
Komparator	<p>Placebo én gang per uke i to år.</p> <p>Pasienter som ble rekruttert utenfor USA kunne deretter bytte til behandling med alfa1-antitrypsin og delta i en åpen, enarmet forlengelsesstudie i ytterligere to år.</p>
Primært endepunkt	<p>Progresjon av emfysem</p> <p>CT-skanning. Progresjon av emfysem målt som endring i lungetetthet (g/L) målt ved CT. Den 15. percentil (PD15) ble brukt som effektmål. PD15 ble hentet fra histogram over lungepikslar, og oppgis som punktet (g/L) hvor 15 % av pikslene har lavere tetthet.</p> <p>Måletidspunkter: 3, 6, 12 og 24 måneder.</p>
Sekundære endepunkter	<p>Lungefunksjon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diffusjonskapasitet (DL<sub>CO</sub>)</li> <li>- FEV<sub>1</sub></li> </ul> <p>Helserelatert livskvalitet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)</li> </ul> <p>Andre utfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A1AT-konsentrasjon i serum</li> <li>- Frekvens, varighet og alvorlighet av forverringar (eksaserbasjoner)</li> <li>- Inkrementell gangtest (ISWT)</li> <li>- Kroppsmasseindex</li> <li>- Uønskede hendelser</li> <li>- Død</li> </ul>
Observasjonstid	To år i dobbeltblindet fase, deretter to år i åpen, enarmet fase
Datakutt	To år.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie for Respreeza.

A1AT, alfa1-antitrypsin; FEV<sub>1</sub>, forsert ekspiratorisk volum det første sekund; FVC, forsert vitalkapasitet; ISWT, Incremental Shuttle Walking Test; VC, vitalkapasitet; PD15, 15. percentil lungetetthet; PASS, pasientassistert spirometri.

### Pågående studier

Grifols Nordic AB har oppgitt en pågående studie ([NCT01983241](#)) som er estimert avsluttet i 2027. I denne studien skal effekt og sikkerhet vurderes med ukentlig behandling med 60mg/kg og 120 mg/kg intravenøst A1AT. Denne studien er beskrevet i Appendiks 1.

CSL Behring har ikke oppgitt noen pågående studier. Det fremgår imidlertid av preparatomtalen for Respreeza at innehaver av markedsføringstillatelsen skal utføre en langsiktig randomisert «post-authorization efficacy study (PAES)» for å studere dose-forholdet og hvorvidt en dose på 120 mg/kg vil være mer effektivt enn nåværende anbefalt dose. Endelig klinisk studierapport skal innleveres innen 31. mars 2025. DMP har ikke funnet ytterligere informasjon om denne studien i andre kilder (f.eks. ClinicalTrials.gov).

### Andre studier

Som nevnt innledningsvis i dette kapitlet inkluderte Medicinrådet 25 observasjonsstudier fra et systematisk litteratursøk i sin metodevurdering av A1AT-behandling. Dette var både studier med og uten kontrollgruppe og naturlig historikk-studier. DMP har gjengitt et utdrag fra Medicinrådets vurdering av disse studiene i kapittel 3.5.

DMP har mottatt et utvalg publikasjoner som en del av brukerinnspillet fra Interessegruppen LHL Alfa-1. Flere av disse ble også inkludert av Medicinrådet. Disse studiene er gjennomgått av DMP og er benyttet til å vurdere alvorligheten av sykdomstilstanden, faktorer som kan påvirke effekten av A1AT behandling og effekt over tid i metodevurderingen.

### DMPs vurdering

Studiene av Dirksen 2009 og Chapman 2015 er de pivotale studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for hhv. Prolastina og Respreeza. Dette er hhv. fase 2- og fase 4-studier, og studienes kvalitet er vurdert av utrederinstansene.

De tre studiene som utgjør evidensgrunnlaget i denne metodevurderingen (Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2015), er også inkludert i Medicinrådets metodevurdering av substitusjonsbehandling med A1AT. Medicinrådet har vurdert risiko for systematiske skjevheter med Cochranes Risk of Bias v.2. Dirksen 1999 ble vurdert å ha uklar risiko, på grunn av mangler/manglende informasjon knyttet til skjult allokering, blinding og manglende protokoll. Dirksen 2009 hadde også uklar risiko, på grunn av mangler/manglende informasjon knyttet skjult allokering og blinding. Chapman 2015 ble vurdert å ha lav risiko for systematiske skjevheter.

Komparator i alle studiene var standardbehandling + placebo. DMP vurderer at dette er relevant komparator, men understreker at det er noe usikkerhet knyttet til hva som inngikk som standardbehandling i studiene (diskutert i kap. 3.4).

DMP vurderer at data fra Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2015 kan benyttes som grunnlag for å vurdere effekt og sikkerhet av A1AT-behandling. Studienes overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

## 2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

De tre RCTene som utgjør evidensgrunnlaget i denne metodevurderingen er tidligere inkludert i systematiske oversikter og metaanalyser, blant annet utført av Cochrane og i Medicinrådets metodevurdering av A1AT-behandling i Danmark (17,21). I denne metodevurderingen formidler DMP Medicinrådets metaanalyser for utfall som inngikk i disse analysene (helserelatert livskvalitet, FEV<sub>1</sub>, diffusjonskapasitet og lungetetthet).

Medicinrådet benyttet fixed-effects-modell i sine metaanalyser. Det vil si at man tar utgangspunkt i at det fins én sann effekt, bortsett fra tilfeldige variasjoner. For de nevnte utfallsmålene estimerte de gjennomsnittsforskjell (MD) eller standardisert gjennomsnittsforskjell (SMD) mellom intervensjons- og placebogruppene. SMD brukes i metaanalyse av studier som har målt eller rapportert samme utfall på ulike måter, for eksempel ulike måleenheter. For å forenkle tolkningen av resultatene fra disse analysene regnet Medicinrådet SMD tilbake til den opprinnelige skalaen (f.eks. mL per år for FEV<sub>1</sub>). For ytterligere beskrivelse av metoden henvises det til Medicinrådets rapport (17).

## 3 PICO

### 3.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. For å belyse effekt og sikkerhet (nyttens) av A1AT behandling har Grifols og CSL Behring levert dokumentasjonspakker hvor A1AT-behandling sammenlignes med placebo hos voksne med alvorlig A1AT-mangel. Grifols og CSL Behring har også levert en budsjettanalyse, inkludert et anslag på størrelsen på aktuell pasientpopulasjon. DMP har vurdert den innsendte budsjettanalysen og belyser betydningen for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved å innføre A1AT-behandling.

### 3.2 Pasientpopulasjon

#### 3.2.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 5 viser baseline pasientkarakteristika for studiepopulasjonene i Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2015-studiene (18,19,20). Det ble ikke rapportert data for intervensjons- og placebogrupper separat i Dirksen 1999-studien. Det ble imidlertid rapportert data på populasjonsnivå for de danske og nederlandske studiepopulasjonene som er inkludert.

Dataene viser en betydelig større andel kvinner inkludert i placebogrupperen i Dirksen 2009-studien, mens en større andel menn ble behandlet med A1AT i intervensjonsgruppen. Informasjon om genotype var kun rapportert i Chapman 2015- og Dirksen 2009-studiene. I Chapman 2015-studien hadde 93 % av deltakerne PIZZ-genotypen, mens alle deltakerne i Dirksen 2009-studien hadde genotype PIZZ eller PiZZ-fenotypen. Gjennomsnittlig serumnivå av A1AT ved baseline varierte fra 4,6  $\mu\text{M}$  til 6,4  $\mu\text{M}$  for studiepopulasjonene i Dirksen 2009 og Chapman 2015. Baseline serumnivå av A1AT ble ikke oppgitt i Dirksen 1999-studien. Alvorlighetsgraden av emfysem, målt ved CT-lungetetthet og vurdert med PD15, varierte fra 45,48 til 73,00 g/L for de tre studiene. Studiepopulasjonen fra Dirksen 1999 skiller seg betydelig ut fra de andre studiene, med deltakere som viste mindre grad av lungeemfysem, målt ved høyere lungetetthet.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i Dirksen 2009, Dirksen 2009 og Chapman 2015. Kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR for Respreeza (22).

Studie	Populasjon	Bakgrunnsbehandling	Intervensjon	N	Alder, mean (SD)	Mann, n(%)	A1AT-nivå (µM), mean (SD)	Lungefunksjon (FEV1), % av forventet (SD.el. Min-max)	Lungetetthet (PD15) g/L (SD)
Chapman et al. (2015) - RAPID TRIAL	Inklusjonskriterier var A1AT-mangel (<11µM) og FEV1 ≥35% og ≤70%; alder 18-65 år. Røyking ikke tillatt ≥ 6 mndr før inklusjon N=180, rekruttert fra 28 studiesentre i 13 land.	Pågående medikamentell behandling inkluderte influensavaksiner ( 54.8% for *IG, 55.2% for placebo), anilider ( 54.8% for IG, 49.4% for placebo), glukokortikoider (47.3% for IG, placebo 39.1%), makrolider (39.8% for IG, 39.1 for placebo), selektive beta 2-agonister (35.5% for IG, 36.8% for placebo), propionsyrederivativer (31.2% for IG, 39.1% for placebo), kombinasjoner av pencillin (inkl. beta-lactamase) (34.4% for IG, 34.5% for placebo), flurokinoloner (33.3% for IG og placebo), bredspektret penicillin (34.4% for IG29.9% for placebo), opiumsalkaloider(25.8% for IG, 27.6% for placebo), og adrenergika, midler til inhalasjon (23.7% for IG, 27.6% for placebo)	Respreeza 60 mg/Kg/uke. Minimum behandlingstid 2 år	93	53.8 (6.9)	48 (52%)	6.38 (4.62)	47.4% (SD: 12.1)	45.5 (15.8)
			Placebo - "lyofilisert preparat" / uke. Minimum behandlingstid 2 år	87	52.4 (7.8)	50 (57%)	5.94 (2.42)	47.2% (SD: 11.1)	48.9 (15.5)
Dirksen et al. (2009) - EXACTLE TRIAL	Inklusjonskriterie var alvorlig A1AT-mangel (<11µM), ≥18 år; ≥1 eksarbasjon i de siste 2 årene; post bronchodilator FEV1 ≥25% og ≤80% predikert med FEV1/FVC ratio ≤0-70; normal spirometri dersom KCO ≤80%; Vekt 42kg-92kg, røyking ikke tillatt ≥ 6 mndr før inklusjon. N=82, rekruttert fra AATD registre fra Danmark, Sverige og Storbritannia.	NA	Prolastina 60 mg/Kg/uke. Minimum behandlingstid 2 år	38	54.7 ± 8.4	25 (65%)	4.6 (1.6)	46.3% (±19.6)	47.98 (19.07)
			Placebo - 2% albumin/uke. Minimum behandlingstid 2 år	39	55.3 ± 9.8	16 (41%)	4.6 (1.7)	46.6% (±21.0)	45.48 (16.95)
Dirksen et al. (1999)	Inklusjonskriterie var PIZZ fenotype; moderate til alvorlig lungeemfyse; FEV1 30% - 80% av forventet lungefunksjon, røyking ikke tillatt ≥ 6 mndr før inklusjon. N=58, rekruttert fra Dansk og Nederlansk AATD registre.	NA	A1AT 250 mg/kg/hver 4.uke (n=28). Minimum behandlingstid 3 år	28	Data er ikke presentert for intervensjon og placebogruppe.	Data er ikke presentert for intervensjon og placebogruppe.	NA	46.2% (±2.25)	67.7 (4.17)
			Placebo - 625 mg/kg/hver 4.uke (n=28). Minimum behandlingstid 3 år.	28	Data er ikke presentert for intervensjon og placebogruppe	Data er ikke presentert for intervensjon og placebogruppe	NA	50.0% (±3.01)	73.00 (4.78)

\*IG - Intervensjonsgruppe

### 3.2.2 DMPs vurdering

Innsendt dokumentasjon baserer seg i hovedsak på studiepopulasjoner med gjennomsnittlig alder på omtrent 45-55 år, alvorlig A1AT-mangel definert som et serumnivå på <11uM eller PiZZ fenotype (begrep benyttet i Dirksen 1999, ikke definert), og forventet lungefunksjonsnivå målt med FEV1  $\geq 25$  % og  $\leq 80$  %. Per dags dato er det begrenset kunnskap og lite tilgjengelig informasjon om personer med alvorlig A1AT-mangel i Norge. Det er av den grunn utfordrende å vurdere i hvilken grad studiepopulasjonene i de kliniske studiene er representative for aktuelle norske pasienter.

Medisinske fagekspert som DMP har konsultert vurderer studiepopulasjonene i de kliniske studiene generelt sett som representative for aktuelle pasienter i Norge ut fra tilgjengelig informasjon. De mener videre at behov for definerte kriterier for hvilke pasienter som skal starte med A1AT-behandling i Norge, ved en eventuell innføring (se Tabell 3). Per i dag mangler det informasjon om viktige prognostiske faktorer som genotype, A1AT plasmanivå, miljøfaktorer som røyking og annen komorbiditet som kan påvirke levetid og sykdomsforløp i den norske befolkningen. Basert på innspill fra medisinske fagekspert, vurderer DMP at eventuelle forskjeller antakeligvis ikke påvirker overførbareheten av effektdataene til en norsk populasjon.

## 3.3 Intervensjon

### 3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 6 viser dosering, administrasjonsform, behandlingsvarighet og annen behandling i innsendt dokumentasjon og norsk klinisk praksis. Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert anses preparatene Prolastina og Respreeza som likeverdige i bivirkninger og effekt.

Tabell 6. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon og preparatomtaler (23,24).

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	Dirksen 2009 og Chapman 2015: A1AT 60 mg/kg én gang per uke  Dirksen 1999: A1AT 250 mg/kg hver 4. uke	Det antas at preparatene vil doseres i henhold til preparatomtalene dersom metoden innføres.  Anbefalt dosering for begge preparater er 60 mg virkestoff/kg kroppsvekt per uke.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Bør kun administreres ved intravenøs infusjon etter rekonstituering. Preparatene har lik anbefalt infusjonshastighet (0,08 ml/kg kroppsvekt pr. minutt), men infusjonsvolumet ved en gitt dosering er høyere for Prolastina
Behandlingsvarighet	2-3 år i de kliniske studiene	Substitusjonsbehandling med A1AT antas å være livslang. Det kan være aktuelt med definerte start-/stoppkriterier, se kapittel 1.4.

Samtidig behandling	Chapman 2015: Influensavaksine, anilider, glukokortikoider, makrolider, selektive beta-1-agonister* Dirksen 2009: ikke oppgitt Dirksen 1999: ikke oppgitt	A1AT vil brukes som tillegg til dagens standardbehandling, se kapittel 1.3.
---------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------

A1AT, alfa1-antitrypsin

\*De fem mest brukte legemidlene, se Tabell 5 for fullstendig oversikt.

### 3.3.2 DMPs vurdering

Dirksen 1999-studien benyttet et annet doseringsregime enn de to øvrige studiene og det som er anbefalt i preparatomtalene, med høyere dose gitt kun én gang i måneden. Resultatene fra denne studien skiller seg imidlertid ikke fra de øvrige studiene, og DMP vurderer at inkludering av denne i metaanalysene ikke påvirker konklusjonene (resultater presenteres i kap. 3.5).

I henhold til preparatomtalene skal pasienter få optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling for å være indisert for bruk av disse preparatene, men det er usikkert i hvilken grad pasientene i studiene var optimalt behandlet da denne informasjonen ikke fremgår i innsendt dokumentasjon eller publikasjoner av studiene. Det fremkommer imidlertid noe informasjon om medikamentbruk i Chapman 2015-studien i EMAs EPAR for Respreeza (Tabell 5).

Med forbehold om eventuelle stoppkriterier, antar DMP at substitusjonsbehandling med A1AT er en livslang behandling. Varigheten av de kliniske studiene var imidlertid kun 2-3 år, som er en svakhet med tanke på å kunne påvise en klinisk relevant effekt. Ifølge de medisinske fagekspertene er det trolig behov for oppfølging i 5-10 år for å kunne påvise en effekt av substitusjonsbehandling med A1AT.

DMP mener at intervensjonen i studiene i hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis, men manglende informasjon om annen samtidig behandling og kort oppfølgingstid i studiene introduserer usikkerhet rundt den kliniske effekten.

## 3.4 Komparator

### 3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Som beskrevet i kapittel 1.4, mener DMP at dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis er relevant komparator. Behandling av alvorlig A1AT-mangel i norsk klinisk praksis er beskrevet i kapittel 1.3.

Placebo og standard behandling ble brukt som komparator i de kliniske studiene. Hvilken annen behandling studiepasientene fikk, er usikkert, da denne informasjonen ikke fremgår i innsendt dokumentasjon eller publikasjoner av studiene. Ut fra EMAs EPAR for Respreeza fremkommer det at i Chapman 2015-studien var smertestillende, glukokortikoider, makrolider og selektive beta-2-agonister de hyppigst brukte legemidlene. Evt. bruk av kombinasjonsbehandling er ikke oppgitt.



### 3.4.2 DMPs vurdering

DMP kan ikke vurdere om behandlingen som ble gitt i kontrollarmene i studiene tilsvarer norsk klinisk praksis, da det ikke er oppgitt tilstrekkelig informasjon. Videre er de kliniske studiene nokså gamle (1999-2015). Dersom kontrollgruppene i studiene mottok mindre optimal behandling enn det som er vanlig i dagens kliniske praksis, er det risiko for at relativ effekt for enkelte utfallsmål kan være overestimert. Samlet sett medfører dette noe usikkerhet rundt relativ effekt og overførbareheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

## 3.5 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og livskvalitet av A1AT-behandling sammenlignet med placebo er basert på resultater fra Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2016 (18–20). Studiene er presentert i kapittel 2. For Dirksen 2009 ble modifisert intention-to-treat (mITT)-populasjonen benyttet for CT-relaterte utfallsmål, denne besto av randomiserte pasienter unntatt de med færre enn to valide CT-lungetetthetsmålinger (baseline og ved 12 måneder eller senere). For analyse av andre utfall ble ITT-populasjonene benyttet, denne bestod av alle randomiserte pasienter. For Chapman 2015 ble mITT-populasjonen benyttet for alle utfallsmål, denne bestod av alle randomiserte pasienter unntatt de uten noen målinger av CT-lungetetthet. I Dirksen 1999 er det ikke oppgitt hvilken populasjon som er benyttet i analysene.

### 3.5.1 Relativ effekt

Innsendte resultater baserer seg i hovedsak på de primære endepunktene, progresjon av emfysem målt med CT-lungetetthet (PD15) (9,10) og lungefunksjon målt med FEV1 (8) i Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2015 studiene. Andre relevante endepunkter var diffusjonskapasitet (DLCO), eksaserbasjoner, A1AT-nivå i serum, gangevne (Incremental shuttle walk test) og livskvalitet.

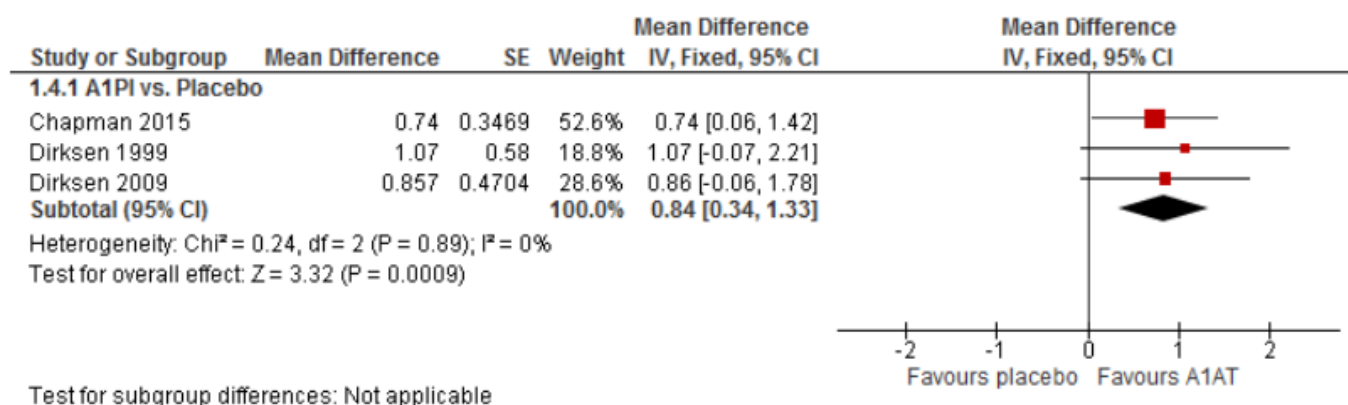
#### 3.5.1.1 Progresjon av emfysem

Effekten av A1AT-behandling på progresjon av emfysem ble evaluert i Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2015 ved å måle årlig endring i PD15 (CT-lungetetthet) ved total lungekapasitet (18–20). Dirksen 1999 studien analyserte dette utfallet på fire ulike måter. Her har DMP, i likhet med Medicinrådet, fokusert på den forhåndsdefinerte primæranalysen (regression slope). Oppfølgingstid var 2 år i Chapman 2015, 2,5 år i Dirksen 2009 og 3 år i Dirksen 1999.

Tap av lungevev over tid ble observert for både intervensjons- og placebogruppene.

Metaanalyse av resultatene fra de tre studiene utført av Medicinrådet (17) viste at pasienter som ble behandlet med A1AT hadde en statistisk signifikant mindre reduksjon i lungetetthet sammenlignet med pasienter som fikk placebo (Figur 1). Gjennomsnittlig forskjell var 0,84 g/L/år (95 % KI 0,34-1,33). Ifølge

Medisinrådet tilsvarende dette en relativ forskjell på 37 %, da tapet hos ubehandlede pasienter er cirka 2,28 g/L/år.



Figur 1. Forestplot med årlig endring i i lungetetthet (g/L) ved A1AT-behandling sammenlignet med placebo. Figuren er hentet fra Medicinrådets rapport (17).

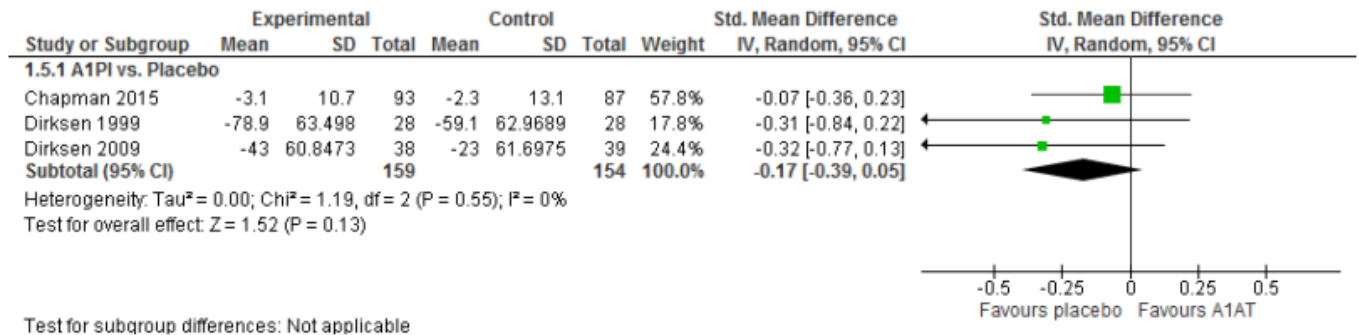
### 3.5.1.2 Lungefunksjon målt med FEV1

I klinisk praksis er FEV1 et sentralt mål for vurdering av lungefunksjon, og det benyttes for å diagnostisere, kvantifisere alvorlighetsgraden samt monitorere progresjonen av emfysem i samsvar med GOLD-kriteriene (16).

Effekten av A1AT-behandling på FEV1 ble evaluert i Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2015. Dirksen 1999 og Dirksen 2009 har rapportert endring i FEV1 målt som mL eller L/år, mens Chapman 2015 har rapportert % endring fra baseline i forventet FEV1-verdi. Siden studiene har rapportert utfallet på ulike måter har Medicinrådet estimert standardisert gjennomsnittsforskjell (SMD) i metaanalysen.

En reduksjon i lungefunksjon over tid ble observert i både intervensjons- og placebogruppen i studiene.

Resultater fra metaanalysen utført av Medicinrådet viste at det ikke var en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene (SMD: -0,17;95% KI -0,39-0,05). Dette tilsvarende en ikke-signifikant forskjell på -11 (95 % KI -24,3-3,2) mL/år i favør av placebogruppen (Figur 2).

**FEV<sub>1</sub>**

Figur 2. Forestplot med endring i FEV<sub>1</sub> ved A1AT-behandling sammenlignet med placebo. Figuren er hentet fra Medicinrådets rapport (17).

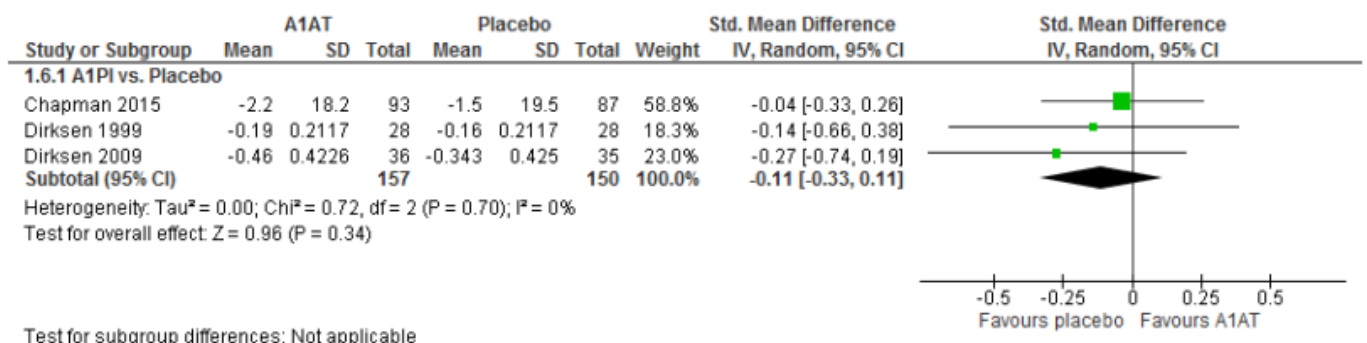
**3.5.1.3 Lungefunksjon målt med DLCO**

Diffusjonskapasitet av karbonmonoksid (DLCO) er et mål på gassutveksling i lungene med opptak oksygen og utskillelse av karbondioksid. Det regnes som en viktig og relevant indikator for lungefunksjon (15).

Effekten av A1AT-behandling på endring i DLCO ble målt i Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2015. Dirksen 1999 og Dirksen 2009 har rapportert årlig endring i DLCO målt som mL/min/mmHg, mens Chapman 2015 har rapportert % endring i forventet verdi. Siden studiene har rapportert utfallet på ulike måter har Medicinrådet estimert standardisert gjennomsnittforskjell (SMD) i metaanalysen.

En reduksjon i DLCO over tid ble observert i både intervensjons- og placebogruppen i studiene.

Resultater fra metaanalysen utført av Medicinrådet viste at det ikke var en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene (SMD: -0,11; 95% KI -0,33-0,11). Dette tilsvarer en ikke-signifikant forskjell mellom gruppene på 0,035 (95 % KI 0,105-0,035) mL/min/mmHg i favør av placebo (Figur 3).



Figur 3. Forestplot med endring i diffusjonskapasitet (DLCO) ved A1AT behandling sammenlignet med placebo. Figuren er hentet fra Medicinrådets rapport (17).

#### 3.5.1.4 Eksaserbasjoner

Eksaserbasjoner ble rapportert som sekundære utfallsmål i Dirksen 2009 og i Chapman 2015 studien (19,20).

Dirksen 2009 rapporterte ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i gjennomsnittlig (SD) antall eksaserbasjoner per år, med 2,55 (2,14) for intervensjonsgruppen og 2,19 (1,33) for placebogruppen ( $p=0,265$ ) (19).

Chapman 2015 rapporterte i likhet med Dirksen 2009 heller ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i gjennomsnittlig antall eksaserbasjoner per år (least-square mean difference 1,26; 95 % KI 0,92-1,74). Gjennomsnittlig antall per år var 1,70 (95 % KI 1,51–1,89) eksaserbasjoner for intervensjonsgruppen og 1,42 (95 % KI 1,23-1,61) for placebogruppen. Det var heller ingen forskjell mellom intervensjon- og placebogruppen i gjennomsnittlig (SD) varighet av eksaserbasjoner, med 13,8 (15,0) dager i intervensjonsgruppen og 10,8 (11,6) dager i placebogruppen (least-square mean difference: 0,56 dager ( $p=0,18$ ))(20).

#### 3.5.1.5 Dødelighet

Dødelighet var et sekundært endepunkt i Dirksen 2009 og Chapman 2015. I Chapman 2015 ble det rapportert en dødelighet på 1 % ( $n= 1$ ) i intervensjonsgruppen og 3 % ( $n=3$ ) i placebogruppen. I Dirksen 2009-studien ble det ikke rapportert noen dødsfall (19,20).

#### 3.5.1.6 Lungetransplantasjon

Lungetransplantasjon ble ikke brukt som et utfallsmål i de kliniske studiene. Imidlertid ble det rapportert antall pasienter som ble trukket fra de kliniske studiene som følge av lungetransplantasjon i Dirksen 2009 og Chapman 2015 (19,20). Etter randomisering ble det rapportert en deltaker fra intervensjonsgruppen og en deltaker i placebogruppen i Dirksen 2009 som ikke ble fulgt opp i 24 måneder på grunn av lungetransplantasjon. En i hver gruppe ble også rapportert i Chapman 2015.

#### 3.5.1.7 Funksjonskapasitet målt med inkrementell gangtest (ISWT)

Funksjonskapasitet ble vurdert med inkrementell gangtest som et sekundært endepunkt i Chapman 2015. Resultatene viser ingen signifikant forskjell mellom gruppene ved to års oppfølging (20).

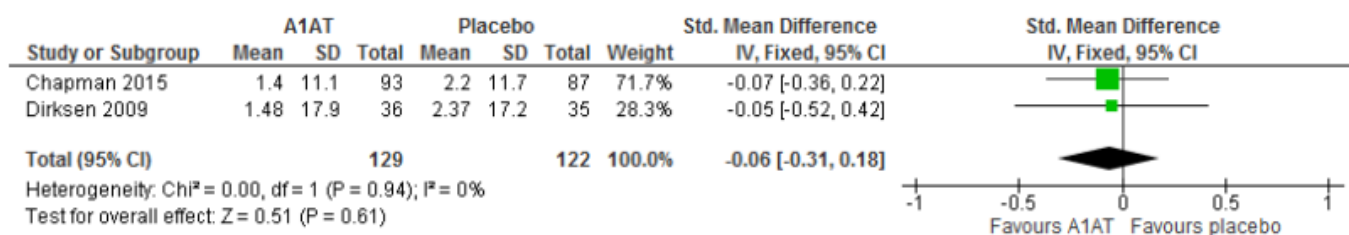
#### 3.5.1.8 A1AT serumnivå

Målinger av antigen- og funksjonell konsentrasjon av A1AT ble rapportert som et sekundært endepunkt i Chapman 2015. Etter 24 måneder med A1AT-behandling ble det rapportert signifikant høyere nivå av antigen og funksjonell konsentrasjon av A1AT i den A1AT-behandlede gruppen sammenlignet med placebogruppen. I innsendt dokumentasjon fra CSL Behring ble det rapportert at A1AT serumnivå var over den antatte beskyttende grensen på 11  $\mu\text{M}$  for de som ble behandlet etter A1AT-behandling.

### 3.5.1.9 Livskvalitet

Livskvalitet var et sekundært endepunkt i Dirksen 2009 og Chapman 2015, og ble målt med St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) (19,20). SGRQ er et selvrapportert spørreskjema som evaluerer generell helse, dagliglivet og opplevd tristhet hos pasienter med obstruktive luftveissykdommer (25). Skalaen går fra 0 til 100, og høyere score indikerer lavere livskvalitet. Dirksen 1999 rapporterte endringen fra baseline til siste observasjon for hver pasient, mens Chapman 2015 rapporterte endring fra baseline til to år. Siden studiene har rapportert utfallet på ulike måter har Medicinrådet estimert standardisert gjennomsnittforskjell (SMD) i metaanalysen.

Resultater fra begge studier viste en reduksjon i livskvalitet over tid for både placebo- og intervensjonsgruppene (19,20). Resultater fra metaanalysen utført av Medicinrådet viste at det ikke var en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene (-0,06; 95 % KI 0,31-0,18) (Figur 4) (17). Dette tilsvarer en ikke-signifikant forskjell i endring fra baseline på -0,68 (95 % KI -3,52-2,04), i favør av A1AT-behandling.



Figur 4 Forestplot med endring i livskvalitet målt med St. Georges respiratory questionnaire (SGRQ) ved behandling med A1A1 sammenlignet med placebo. Figur fra Medicinrådets rapport (17).

### Utdrag av Medicinrådets gjennomgang av observasjonsstudier

Medicinrådet skriver (s. 15): «Med fokus på de observationsstudier som har sammenlignet behandlede og ubehandlede pasienter, finder fagudvalget overordnet at pasienter som behandles med A1AT klarer sig bedre på flere af de prædefinerede effektmål. Den komparative evidens er foruden mortalitet begrænset til FEV<sub>1</sub>». Videre skriver de (s. 15): «Fagudvalget vurderer, at de observationelle studiers resultater bør tolkes med stor varsomhed som følge af den manglende randomisering og deraf risiko for bias og confounding. Dette understøttes bl.a. af betydende forskelle i baseline FEV<sub>1</sub> blandt patienterne i en række af de studier, som har sammenlignet behandlede og ubehandlede pasienter [23,25,28]. Resultaterne fra observationsstudierne er derfor ikke tillagt betydende vægt i denne vurdering af A1AT.» (17).

### DMPs vurdering

Resultater fra Dirksen 1999, Dirksen 2009 og Chapman 2015 studiene viste at pasienter med alvorlig A1AT-mangel som fikk substitusjonsbehandling med A1AT hadde en signifikant langsommere progresjon av emfysem målt med CT lungetetthet og høyere A1AT serumnivå enn pasienter som fikk placebo etter 2-3 års oppfølging. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i øvrige utfallsmål.

I norsk klinisk praksis brukes ikke måling av CT lungetetthet i dag da det ikke har konsekvenser for behandling, men medisinske fageksperter vurderer at dette er et relevant mål for progresjon av emfysem. Videre mener de at det er biologisk sannsynlig at substitusjonsbehandling med A1AT kan bremse progresjonen av emfysem. Basert på data fra de kliniske studiene, er det imidlertid uklart i hvilken grad effekten på CT lungetetthet og A1AT-serumnivå kan overføres til andre klinisk relevante effektmål. Det var ingen signifikant forskjell mellom A1AT-behandling og placebo når det gjaldt andre relevante utfallsmål, inkludert lungefunksjon (FEV1, DLCO), eksaserbasjoner, livskvalitet eller gangevne. Forverret lungefunksjon ble observert over tid i begge grupper i alle studiene. Videre var data fra de kliniske studiene på viktige endepunkter som overlevelse, lungetransplantasjon, og sykehusinnleggelses enten manglende eller svært begrenset. Dette kan forklares med at studiene hadde for kort oppfølgingstid til å fange opp slike utfall og at studiepopulasjonene var relativt små. De medisinske fagekspertene anslår at en observasjonstid på 5-10 år er nødvendig for å kunne påvise en effekt av A1AT-behandling. Det er også antydning at manglende effekt av A1AT-behandling på lungefunksjon (FEV1) i kliniske studier kan forklares med at FEV1 hos pasienter som debuterer med respiratoriske symptomer ikke avtar lineært over tid, men at pasientene etter hvert når en platåfase hvor lungefunksjon ikke er koblet til emfysemutviklingen (26). Disse funnene tyder på at lungefunksjon målt som FEV1 og/eller DLCO alene ikke gir et fullstendig bilde av omfanget av sykdommen.

CT lungetetthet er et surrogatendepunkt, og det er uklart hvordan en behandlingseffekt på dette utfallsmålet korrelerer med effekt på klinisk relevante og endelige utfallsmål. Resultater fra en systematisk litteraturgjennomgang og metaanalyse indikerer en mulig klinisk relevant betydning av effekten på CT lungetetthet. Basert på data fra 112 studier av pasienter med KOLS eller A1AT-mangel konkluderte Crossley et al. med at det var en signifikant sammenheng mellom CT lungetetthet og viktige kliniske utfallsmål som overlevelse, lungefunksjon og livskvalitet. De påpeker imidlertid at styrken på sammenhengen er vanskelig å kvantifisere som følge av ulike typer bias, heterogenitet mellom studiene og mangel på longitudinelle data (27).

Det finnes flere observasjonsstudier og registre over A1AT-pasienter som har undersøkt sammenhengen mellom A1AT-behandling og klinisk relevante utfallsmål utenfor en klinisk studiesetting (12–14,26,28,29). Disse har flere inkluderte pasienter og lengre observasjonstid enn de kliniske studiene som er utført per i dag, og kan gi noe informasjon om langtidseffekten ved A1AT-behandling. Selv om noen studier har funnet lengre overlevelse og bedre livskvalitet hos pasienter som fikk substitusjonsbehandling med A1AT sammenlignet med pasienter som ikke fikk slik behandling, har ikke dette være et entydig funn på tvers av disse studiene (26,29). Det er flere mulige årsaker til de inkonsistente resultatene. Dette inkluderer heterogenitet i studiepopulasjonene når det gjelder relevante faktorer som alvorlighet av sykdommen, lungefunksjon, røykestatus og andre prognostiske faktorer. DMP bemerker at resultater basert på observasjonelle studier må tolkes med forsiktighet på grunn av høy risiko for systematiske skjevheter grunnet manglende randomisering og konfunderende faktorer.

Når det gjelder effekten av A1AT-behandling på A1AT-konsentrasjon i serum, skriver EMA i EPAR for Respreeza at A1AT-behandling førte til en gjennomsnittlig konsentrasjon av bunnivå av A1AT på 16 µM, og at i løpet av doseringsintervallene lå den gjennomsnittlige A1AT-konsentrasjonen på rundt 19-20 µM (22). Disse verdiene befinner seg i det lavere nivået av det som ansees å være normalverdier (2,22). Dataene viser at behandlingen øker konsentrasjonsnivå, men forholdet mellom oppnådde serumnivåer og klinisk effekt på lungetetthet er foreløpig ukjent. Det fremgår av EPAR for Respreeza at MT-innehaver skal utføre en langsiktig randomisert «post-authorization efficacy study (PAES)» for å studere dose-forholdet

og hvorvidt en dose på 120 mg/kg vil være mer effektivt enn nåværende anbefalt dose (30). I innsendt dokumentasjon fra Grifols Nordic AB (MT-innehaver for Prolastina) er det også oppgitt en pågående studie ([NCT01983241](#)) med lignende problemstilling.

DMP vurderer at A1AT-behandling trolig har en mereffekt av ukjent størrelse. Det er imidlertid usikkert i hvilken grad den observerte effekten av A1AT-behandling på CT lungetetthet kan overføres til klinisk relevante og pasientnære utfallsmål samt harde endepunkter. Medisinske fageksperter som DMP har konsultert vurderer at det er plausibelt at substitusjonsbehandling med A1AT kan bidra til å bremse sykdomsprogresjonen, og at lungefunksjon og livskvalitet kan påvirkes.

### **3.5.2 Uønskede medisinske hendelser**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

I preparatomtalene for begge preparater er bivirkninger oppgitt i henhold til MedDRA-systemets organklassifisering (23,24). For Prolastina ble ingen bivirkninger oppgitt som svært vanlige eller vanlige, men urtikaria, svimmelhet/ørhet, hodepine, dyspné, utslett, kvalme, leddsmerter/artragi, frysninger, feber, influensalignende symptomer og brystmerter er rapportert som mindre vanlige. For Respreeza ble svimmelhet, hodepine, dyspné og kvalme rapportert som vanlige, og overfølsomhetsreaksjoner, parestesi, rødming, urtikaria, utslett, asteni og reaksjoner på infusjonsstedet rapportert som mindre vanlige.

Se Appendiks 2 (Tabell 11 og Tabell 12) for de hyppigste alvorlige uønskede hendelsene som ble rapportert i intervensjons- og placebogruppen i henholdsvis Dirksen 2009 (Prolastina) og Chapman 2015 (Respreeza). I Dirksen 2009, rapporteres en forekomst av severe adverse events (SAE) hos 26,3 % av pasientene i A1AT-gruppen mot 46,2 % i placebogruppen. SAE er ikke definert i innsendt dokumentasjon eller Dirksen 2009. I Chapman 2015, er alvorlige uønskede hendelser rapportert som serious treatment emergent adverse events (TEAE), og forekom hos 30 % av pasientene i A1AT-gruppen og 32 % av pasientene i placebogruppen. Serious TEAEs ble definert som uønskede hendelser som død, livstruende eller førte til sykehusinnleggelse. I publikasjonen til Dirksen 1999 er det rapportert at det ikke ble observert noen uønskede hendelser.

#### **DMPs vurdering**

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til A1AT-behandling er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, som er mest relevant.

Behandling med A1AT ser ikke ut til å gi flere uønskede hendelser enn placebo. Ifølge EMAs vurderingsrapport (EPAR) for Respreeza, var sikkerhetsprofilen for A1AT som forventet. Den største bekymringen med denne typen produkter er overfølsomhet og anafylaktiske reaksjoner. Ingen spesifikke bekymringer ble reist for alvorlige bivirkninger og dødsfall.



## 4 Budsjettberegninger

### 4.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Prolastina/Respreeza ved alvorlig alfa1-antitrypsinmangel i Norge

Basert på anslag fra medisinske fageksperter antar DMP at om lag 80 pasienter vil være aktuelle for behandling med A1AT per år, og at det vil tilkomme rundt 8 nye pasienter per år, se Tabell 7 under. Disse estimatene er svært usikre.

Dette er et høyere anslag enn produsentene

Estimatet på antall aktuelle pasienter er usikkert, da man ikke har tall på prevalens og insidens av alvorlig A1AT-mangel i en norsk befolkning. Det er sannsynlig at flere pasienter vil bli diagnostisert dersom målrettet behandling innføres, men ikke alle vil være aktuelle for substitusjonsbehandling (se beskrivelse av mulige vilkår i kap. 1.5). DMP antar at noen pasienter vil starte og slutte gjennom året, men samlet sett vil det være ca. 8 nye hvert år.

Tabell 7. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Prolastina/Respreeza, ved en evt. innføring	80	88	96	104	112

### 4.2 Estimat av kostnader per pasient

#### Innsendt dokumentasjon

Tabell 8 under oppsummerer forutsetningene Grifols og CSL Behring har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddel- og administrasjonskostnad for hhv. Prolastina og Respreeza. DMP har oppdatert pris per pakning til maksimal AUP inkludert mva. for 2024. Det tilkommer en administrasjonskostnad for begge preparater. Grifols antar 100 % poliklinisk behandling for Prolastina, mens CSL Behring antar 50 % poliklinisk og 50 % hjemmebehandling/egenadministrering for Respreeza. Det åpnes imidlertid for hjemmebehandling i preparatomtalene for begge preparater. Enhetskostnad for intravenøs infusjon er NOK 3 368 per gram.

CSL Behring har i sin beregning antatt reduserte kostnader knyttet til lungetransplantasjon og akutte forverringer ved behandling med Respreeza.

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for legemidlene. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.



Tabell 8. Legemiddel og administrasjonskostnader per pasient for Prolastina og Respreeza. Maksimal AUP inkl. mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning	Kostnad per dose*	Kostnad pr. år	Kostnad pr. år inkl. adm.**
Prolastina	1 sett Hetteglass 40 ml Hetteglass 1000 mg Administrasjonssett 1 stk	60 mg virkestoff/kg kroppsvekt per uke	3893,1	19 465,5	1 012 206,0	1 187 342,0
Respreeza	1 sett Hetteglass 1000 mg Hetteglass 20 ml	60 mg virkestoff/kg kroppsvekt per uke	3940,9	19 704,5	1 024 634,0	1 199 770,0

\* DMP antar 5 hetteglass per dose, som er tilstrekkelig dose for pasienter med kroppsvekt mellom 67-83 kg.

\*\*DMP antar at preparatene i like stor, men ukjent grad vil være aktuelle for hjemmebehandling/egenadministrering og har her lagt til grunn 100 % behandling på poliklinikk.

#### DMPs vurdering

DMP beholder antagelsen om fem hetteglass per dose, dette er tilstrekkelig for pasienter med kroppsvekt mellom 67-83 kg. Pasienter med lavere kroppsvekt enn 67 kg vil kun trenge fire hetteglass per dose og pasienter med høyere kroppsvekt enn 83 kg vil trenge seks hetteglass per dose.

DMP antar at preparatene i like stor, men ukjent grad vil være aktuelle for hjemmebehandling/egenadministrering, og har lagt til grunn 100 % behandling på poliklinikk. Ifølge preparatomtalene finnes det begrensede data om bruken av legemidlene ved hjemmebehandling/egenadministrering. I slike tilfeller vil administrasjonskostnadene reduseres. Legemiddelkostnaden utgjør imidlertid størstedelen av kostnadene uavhengig av administrasjonsmåte.

DMP har ikke vurdert antagelsene til CSL Behring om mulige besparelser knyttet til akutte forverringer og lungetransplantasjon, og har heller ikke tatt med dette i videre analyser ettersom det per nå ikke finnes tilstrekkelig dokumentasjon på at A1AT-behandling har effekt på forverringer og/eller lungetransplantasjoner (se kapittel 3.5.1).

### 4.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene og totale kostnader for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

Budsjettet har tatt utgangspunkt i kostnader knyttet til Prolastina, som er det billigste preparat. DMP antar at ved eventuell innføring vil til enhver tid billigste preparat bli foretrukket.

#### 4.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 7, mens legemiddel- og administrasjonskostnadene per pasient er som vist i Tabell 8.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 9.

Tabell 9. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Prolastina\* til behandling av alvorlig A1AT-mangel (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Prolastina blir innført</b>	80 976 480	89 074 128	97 171 776	105 269 424	113 367 072
<b>Prolastina blir ikke innført</b>	0	0	0	0	0
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	80 976 480	89 074 128	97 171 776	105 269 424	113 367 072

\* Budsjettet har tatt utgangspunkt i kostnader knyttet til Prolastina, som er det billigste preparat. DMP antar at ved eventuell innføring vil til enhver tid billigste preparat bli foretrukket.

#### Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 113 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

#### 4.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 7 mens legemiddel – og administrasjonskostnadene per pasient er som vist i Tabell 8. De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 10.

Tabell 10. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett av Prolastina\* til behandling av alvorlig A1AT-mangel (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Prolastina blir innført</b>	94 987 360	104 486 096	113 984 832	123 483 568	132 982 304
<b>Prolastina blir ikke innført</b>	0	0	0	0	0
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	94 987 360	104 486 096	113 984 832	123 483 568	<b>132 982 304</b>

\* Budsjettet har tatt utgangspunkt i kostnader knyttet til Prolastina, som er det billigste preparat. DMP antar at ved eventuell innføring vil til enhver tid billigste preparat bli foretrukket.

### Konklusjon for spesialisthelsetjenestens budsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 133 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen. Som en forenkling er det i budsjettet ikke tatt høyde for compliance og at enkelte pasienter vil avslutte behandlingen av ulike årsaker. Det antas derfor at det totale budsjettkonsekvensene er noe overestimert.

Foruten at pasienter eventuelt avslutter behandling, er faktorer som kan **redusere** budsjettkonsekvensene:

- Flere pasienter på hjemmebehandling
- Færre pasienter
  - o Prevalens og insidens av alvorlig A1AT-mangel i Norge er svært usikker
  - o Eventuelle vilkår ved innføring av metoden vil påvirke antall pasienter

Faktorer som kan **øke** budsjettkonsekvensene:

- Flere pasienter
  - o Prevalens og insidens av alvorlig A1AT-mangel i Norge er svært usikker
  - o Innføring av målrettet legemiddel kan øke bevisstheten rundt tilstanden, og føre til at flere aktuelle pasienter blir diagnostisert

Direktoratet for medisinske produkter, 24.06.2024

Anett Grøvan  
Enhetsleder

Ailan Phan  
Line Holtet Evensen

## Referanser

1. L10.2.7.1 Alfa-1-antitrypsin, human | Legemiddelhåndboka [Internett]. [sitert 18. april 2024]. Tilgjengelig på: [https://www.legemiddelhandboka.no/L10.2.7.1/Alfa-1-antitrypsin,\\_human](https://www.legemiddelhandboka.no/L10.2.7.1/Alfa-1-antitrypsin,_human)
2. Stoller JK. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency [Internett]. UpToDate; 2023. Tilgjengelig på: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-natural-history-of-alpha-1-antitrypsin-deficiency?source=mostViewed\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-natural-history-of-alpha-1-antitrypsin-deficiency?source=mostViewed_widget)
3. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 9. april 2020;382(15):1443–55.
4. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, Brunetti-Pierri N, Strnad P. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. *J Hepatol*. 1. april 2022;76(4):946–58.
5. Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 25. juni 2009;360(26):2749–57.
6. Teckman JH. Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Understanding and Future Therapy. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 7. mars 2013;10(sup1):35–43.
7. Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. februar 2012;185(3):246–59.
8. Brebner JA, Stockley RA. Recent advances in  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency-related lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 1. juni 2013;7(3):213–30.
9. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JÅ, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 1. desember 2008;63(12):1091–5.
10. Bernspång E, Sveger T, Piitulainen E. Respiratory symptoms and lung function in 30-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. september 2007;101(9):1971–6.
11. Schramm GR, Mostafavi B, Piitulainen E, Wollmer P, Tanash HA. Lung Function and Health Status in Individuals with Severe Alpha-1-Antitrypsin Deficiency at the Age of 42. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 23. desember 2021;16:3477–85.
12. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JÅ, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res*. 2010;11(1):44.
13. Tanash HA, Ekström M, Rönmark E, Lindberg A, Piitulainen E. Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison to a general population with known smoking habits. *Eur Respir J [Internett]*. 1. september 2017 [sitert 4. mars 2024];50(3). Tilgjengelig på: <https://erj.ersjournals.com/content/50/3/1700198>

14. Mostafavi B, Piitulainen E, Tanash HA. Survival in the Swedish cohort with alpha-1-antitrypsin deficiency, up to the age of 43–45 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 28. februar 2019;14:525–30.
15. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, mfl. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J [Internett]*. 1. november 2017 [sitert 20. mars 2024];50(5). Tilgjengelig på: <https://erj.ersjournals.com/content/50/5/1700610>
16. Helsedirektoratet. Helsedirektoratet. 2022 [sitert 18. april 2024]. Nasjonal retnings linje Kols – diagnostisering og behandling. Tilgjengelig på: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kols>
17. Medicinrådet D. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende human alfa\_1-antitrypsin som mulig standardbehandling til alvorlig alfa-1- antitrypsinmangel [Internett]. 2020 jan. Tilgjengelig på: [https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/wd1fa2zm/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-human-alfa-1-antitrypsin-vers-10-med-bilag\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/wd1fa2zm/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-human-alfa-1-antitrypsin-vers-10-med-bilag_adlegacy.pdf)
18. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DCS, Ulrik CS, mfl. A Randomized Clinical Trial of  $\alpha$  1 -Antitrypsin Augmentation Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. november 1999;160(5):1468–72.
19. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, mfl. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 1. juni 2009;33(6):1345–53.
20. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, mfl. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 25. juli 2015;386(9991):360–8.
21. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev [Internett]*. 2016 [sitert 31. januar 2024];(9). Tilgjengelig på: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007851.pub3/full>
22. European Medicine Agency. EYLEA EPAR PRODUCT INFORMATION [Internett]. Tilgjengelig på: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_en.pdf)
23. European Medicine Agency. Preparatomtale for Prolastina [Internett]. 2022. Tilgjengelig på: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/05-3837.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/05-3837.pdf)
24. European Medicine Agency. Preparatomtale for Respreeza [Internett]. 2020. Tilgjengelig på: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/respreeza-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/respreeza-epar-product-information_no.pdf)
25. Swigris JJ, Brown KK, Behr J, du Bois RM, King TE, Raghu G, mfl. The SF-36 and SGRQ: Validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respir Med*. 1. februar 2010;104(2):296–304.

26. Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD, Funk GC, Meischl T, Clarenbach CF, mfl. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline—A Multinational Registry Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. november 2023;208(9):964–74.
27. Crossley D, Renton M, Khan M, Low EV, Turner AM. CT densitometry in emphysema: a systematic review of its clinical utility. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 7. februar 2018;13:547–63.
28. Piitulainen E, Montero LC, Nystedt-Düzakin M, Stoel BC, Sveger T, Wollmer P, mfl. Lung Function and CT Densitometry in Subjects with alpha-1-Antitrypsin Deficiency and Healthy Controls at 35 Years of Age. *COPD*. april 2015;12(2):162–7.
29. Ellis PR, Holm KE, Choate R, Mannino DM, Stockley RA, Sandhaus RA, mfl. Quality of Life and Mortality Outcomes for Augmentation Naïve and Augmented Patients with Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found*. 10(2):139–47.
30. European Medicine Agency. Assessment report Respreeza International non-proprietary name: human alpha1-proteinase inhibitor [Internett]. 2015. Tilgjengelig på: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/respreeza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/respreeza-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## Appendiks 1: Pågående studier for alfa1-antitrypsin

Studie ID	Populasjon	Intervensjon	Komparator	Primær utfallsmpl	Estimert primær fullføring
<a href="#">NCT01983241</a>	<p>-18-70 år</p> <p>-Dokumentert serumnivå av alfa1-proteinaseinhibitor &lt; 11 µM</p> <p>-Allelekombinasjon ZZ, SZ, Z(null)(null), S(null) eller andre risikoalleler</p> <p>-Post bronkodilator FEV1 ≥ 30% og &lt; 80 % av forventet, og FEV/FVC &lt; 70 %</p> <p>DLCO ≤ 60 % av forventet i løpet av siste to år ELLER påvist lungeemfysem på CT i løpet av siste to år vurdert av utprøver</p> <p>-Ha kliniske tegn på lungeemfysem, vurdert av utprøver</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Alpha-1 MP 60 mg/kg administered weekly by IV infusion for 156 weeks</li> <li>Alpha-1 MP 120 mg/kg administered weekly by IV infusion for 156 weeks</li> </ol>	Placebo	Change from Baseline in Whole lung PD15 (15th percentile point) at Week -3 (baseline measure), Week 52, Week 104, Week 130, Week 156	2027

## Appendiks 2: Uønskede hendelser

Tabell 11. Alvorlige uønskede hendelser rapportert intervensjons- og placebogruppene i Dirksen 2009. Kilde: innsendt dokumentasjon

Adverse event	Prolastin n=38 n (%)	Placebo n=39 n (%)
Total number of SAEs	28	40
Number of patients with any SAE	10 (26)	18 (46)
Severe exacerbations	5 (13)	6 (15)
Pneumonia	3 (8)	4 (10)
Pneumothorax	2 (5)	0
Atrial fibrillation	2 (5)	0
Biliary colic	1 (3)	0
Constipation	1 (3)	0
Epistaxis	1 (3)	0
Gall bladder disorder	1 (3)	1 (3)
Gastro-oesophageal reflux	1 (3)	0
Malaria	1 (3)	0
Menorrhagia	1 (3)	0
Psoriasis	1 (3)	0
Transient ischaemic attack	1 (3)	0
Upper limb fracture	1 (3)	0
Abdominal pain	0	1 (3)
Intra-abdominal haemorrhage	0	1 (3)
Rectal haemorrhage	0	1 (3)
Nodule	0	1 (3)
Cholestatic jaundice	0	1 (3)
Appendicitis	0	1 (3)



Sepsis	0	1 (3)
Subcutaneous abscess	0	1 (3)
Urinary tract infection	0	1 (3)
Arthralgia	0	1 (3)
Osteoarthritis	0	1 (3)
Breast cancer	0	1 (3)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1 (3)
Dyspnoea	0	1 (3)
Pleural effusion	0	1 (3)
Pulmonary embolism	0	2 (5)
Pulmonary oedema	0	1 (3)
Lichen sclerosus	0	1 (3)

Tabell 12. Uønskede hendelser rapportert av  $\geq 10\%$  enten intervensjons- og placebogruppen i Chapman 2015. Kilde: innsendt dokumentasjon

		Respreza (N=93)		Placebo (N=87)	
		Number (%) of subjects	Number of events	Number (%) of subjects	Number of events
Any treatment emergent adverse event		92 (98.9)	1298	86 (98.9)	1068 (7.23)
Infections and infestations		<b>77 (83%)</b>	<b>334 (1.95)</b>	<b>76 (87%)</b>	<b>369 (2.50)</b>
	Bronchitis	12 (13%)	26 (0.15)	11 (13%)	16 (0.11)
	Influenza	14 (15%)	14 (0.08)	10 (11%)	12 (0.08)
	Nasopharyngitis	30 (32%)	53 (0.31)	26 (30%)	58 (0.39)
	Pneumonia	11 (12%)	15 (0.09)	12 (14%)	25 (0.17)
	Sinusitis	12 (13%)	17 (0.10)	10 (11%)	18 (0.12)
	Upper respiratory	14 (15%)	26 (0.15)	14 (16%)	25 (0.17)
	Lower respiratory	18 (19%)	88 (0.51)	17 (20%)	72 (0.49)
	Viral*	3 (3%)	5 (0.03)	4 (5%)	6 (0.04)
Respiratory disorders		<b>63 (68%)</b>	<b>249 (1.45)</b>	<b>49 (56%)</b>	<b>127 (0.86)</b>
	Chronic obstructive pulmonary disease	30 (32%)	107 (0.63)	20 (23%)	53 (0.36)
	Cough	20 (22%)	31 (0.18)	7 (8%)	7 (0.05)
	Dyspnoea	17 (18%)	29 (0.17)	10 (11%)	11 (0.07)
	Oropharyngeal pain	22 (24%)	36 (0.21)	10 (11%)	13 (0.09)
Gastrointestinal disorders		<b>46 (49%)</b>	<b>104 (0.61)</b>	<b>47 (54%)</b>	<b>92 (0.62)</b>
	Nausea	15 (16%)	23 (0.13)	8 (9%)	11 (0.07)
General and administration site disorders		<b>48 (52%)</b>	<b>144 (0.84)</b>	<b>42 (48%)</b>	<b>101 (0.68)</b>

	Condition aggravated	20 (22%)	62 (0.36)	14 (16%)	41 (0.28)
	Fatigue	8 (9%)	14 (0.08)	10 (11%)	12 (0.08)
	Pyrexia	13 (14%)	15 (0.09)	6 (7%)	8 (0.05)
Nervous system		<b>46 (49%)</b>	<b>194 (1.13)</b>	<b>43 (49%)</b>	<b>134 (0.91)</b>
	Headache	37 (40%)	98 (0.57)	33 (38%)	105 (0.71)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		<b>35 (38%)</b>	<b>68 (0.40)</b>	<b>37 (43%)</b>	<b>75 (0.51)</b>
	Back pain	12 (13%)	12 (0.07)	10 (11%)	(0.08)

## Vedlegg 1: Brukerinnspill

# Brukerinnspill til metodevurdering Prolastina/Respreeza

Sendt inn av Interessegruppen LHL Alfa-1, 29. januar 2024

### 3) Hvilket legemiddel og sykdom/diagnose gjelder innspillet?

Alfa-1 antitrypsinmangel, Medisin Prolastina/Respreeza (ID2022\_130, ID2022\_099)

### 4) Hvilke informasjonskilder er innspillet i dette skjemaet basert på?

Personlige erfaringer fra foreningens medlemmer

Forskning

Informasjon fra legemiddelfirma

Medieoppslag

Annet, spesifiser gjerne:  Opplysninger fra pasienter i de land som mottar

Prolastina/Respreeza

### 5) Hvordan har foreningen innhentet personlige erfaringer?

Enkeltsamtaler

Fokusgruppe

Spørreundersøkelse

Annet, spesifiser gjerne

### 6) Utdyp gjerne hvordan dere har innhentet erfaringene

Fortell for eksempel hvor mange pasienter som har bidratt med sine erfaringer eller andre forhold som kan være relevant.

Vi har gjennomført en fokusgruppe med Alfa-1 pasienter, satt sammen for å representere ulike faser i sykdommen. Deltakere var:

- Pasienter med lett, moderat og alvorlig emfysem.
- Pasienter som er nær, og etter lungetransplantasjon.
- Pårørende som har mistet søsken/foreldre til Alfa-1 og har levende søsken med Alfa-1 mangel.

Erfaringsutveksling fra tidligere samtaler mellom fokusgruppedeltakerne er også inkludert.

### 7) Vi ønsker informasjon om hvordan pasienter opplever sykdommen og å leve med denne.

### 8) Hvordan påvirker sykdommen pasientens daglige liv?

For eksempel vansker med å utføre daglige gjøremål, fysiske og sosiale begrensninger eller hvordan sykdommen påvirker livskvaliteten.

Alfa-1 mangel er en genetisk sykdom som fører til at Alfa-1 lager kjeder i leveren i stedet for å gå over i blodbanen. Dette gir redusert evne til å stanse neutrofil elastaseaktivitet i lungene, hvilket medfører dannelse av hulrom i lungene/emfysem og en mindre lungeflate for gassutveksling. Emfysem kan komme så tidlig som i 30-års alder, også hos ikke-røykere, og det kan medføre for tidlig død. Emfysemet gjør at man får oksygenmangel ved aktivitet, etter hvert også i hvile og man får slimopphopning i lungenes hulrom, hvilket gir grobunn for gjentatte lungebetennelser. I endestadiet kan man vurderes for lungetransplantasjon. Deltakere i fokusgruppen har mange eksempler på hvordan pusteproblemer, oksygenmangel, gjentatte episoder med lungebetennelser og prosessen mot transplantasjonen påvirker livskvaliteten svært negativt.

#### **Daglige gjøremål:**

Deltakere forteller at pusteproblemene gir betydelige problemer med å fungere i hverdagen. Ettersom hulrommet i lungene blir store, får en for lite oksygen i blodet og man må også bruke mye fysiske krefter på å puste. Helt ordinære daglige gjøremål som personlig hygiene og det å spise blir derfor krevende. Pusteproblemene gir betydelig fatigue, og deltakere forteller at de få gjøremål man klarer må spres ut over hele dagen for å disponere kreftene. Eksempelvis hadde en deltaker så lite oksygen i blodet at vedkommende ikke klarte å gå på toalettet på egenhånd. Hen hadde to små barn, og kunne ikke lenger levere i barnehagen. Situasjonen opplevdes som ydmykende for vedkommende, som var en ung person. En annen forteller at det ikke er uvanlig å bruke 1 til 1.5 time på å dusje. Å få nok oksygen samtidig som man spiser er krevende for mennesker med emfysem. Undervekten som medfølger, gir økt sykkelighet. En deltaker forteller at den akkumulerte belastningen fra dagliglivets små oppgaver, som å ta på seg klær og stelle seg, gjør en så utslitt at en ikke har krefter igjen til å spise. Vedkommende står derfor ofte over dusjen for å spare krefter til å spise.

#### **Familieliv:**

Deltakere forteller at lek med barnebarn er vanskelig fordi man ikke har pust nok. Hos de dårligste Alfa-1 pasienter medfører ordinære luftveisinfeksjoner dødsrisiko. Deltakere forteller at de ikke lenger kan treffe barnebarn på grunn av smitterisiko, ettersom de ofte får luftveisinfeksjon i barnehagen. De må hele tiden sette grenser og si nei til familie på grunn av sykdom, og smittefare, noen ganger i siste liten. Dette oppleves sårt, men de må forsikre seg om at alle er friske, så de skygger heller unna. Dette gjør at man føler seg ensom og isolert. Noen ganger tar man sjanser fordi man ikke har hjerte til å unnvære samvær med barnebarn. Dårlig pust gir i tillegg problemer med seksuallivet, man kan etter hvert ikke delta i husarbeid og blir pleietrengende. Det oppleves som vondt å bli en belastning for partnere og at man ikke lenger kan bidra i familien.

#### **Økonomi:**

Deltakere opplever å bli uføre. Dette er en sorg, ettersom man mister nettverk og venner fra jobben. Med uføretrygd går man også ned i lønn og den økonomiske usikkerheten påvirker livskvaliteten. To deltakere må flytte dersom medisinen ikke blir tilgjengelig i Norge. En av disse har ung uføretrygd, og vedkommende planlegger å flytte til Danmark. Hen forteller at ung ufør-tillegg da faller bort og at hen må leve på ca. 10 000 Danske kroner per måned. Vedkommende må i tillegg reise fra samboer som ikke kan bli med til utlandet på grunn av forpliktelser i Norge. Hen opplever det som absurd å måtte velge mellom å bli i hjemlandet og langsomt kveles, eller å flytte til Danmark og leve langt under fattigdomsgrensen uten sin samboer. Vedkommende opplever situasjonen som uoverskuelig og håpløs og strever med mange tanker omkring hvordan flyttingen skal ordnes praktisk, hvordan en skal komme i behandlingsforløp i Danmark og hvor lenge hen kan vente med flyttingen med tanke på at Prolastina/Respreeza kun er bremsende. Vedkommende føler skam ved å skulle belaste et annet lands helsevesen økonomisk med sitt behov for Prolastina/Respreeza og annen helsehjelp.

#### **Sosialt liv:**

Pasienter opplever at de mister kontakt med sine venner fordi de ofte må si nei til invitasjoner, eller avlyse på grunn av egne hyppige og uforutsigbare lungeinfeksjoner. Etter hvert slutter venner å be en med ut. Det oppleves som trist å bli avskåret fra venner og sosialt nettverk på grunn av uforutsigbarhet i den fysiske formen. En deltaker synes det er pinlig å måtte be venner om å gi beskjed når de har luftveisinfeksjon og forteller at det blir avlyste cafebesøk og sosiale treff på grunn av smittefare. Det oppleves også som krevende at andre mennesker er lite hensyntakende ved at de møter opp på sosiale arrangementer når de har luftveisinfeksjon.

**Fritid:**

Pustebesvær kan gjøre det vanskelig å gjennomføre fritidsaktiviteter av fysisk art, som turer i skog og mark og deltakelse i sport. **Deltakere forteller at det er trist fordi det innebærer tap av hobbyen og sine tur- og idrettskamerater.** Det er mulig å ha med seg oksygentank på tur, men deltakere opplever at det er tungvint å dra rundt på denne. Spesielt siden de får klumpete oksygenapparater fordi hjelpemiddelsentralen skal spare penger. Flyreiser og ferieturer blir vanskelig på grunn av oksygenavhengighet og uforutsette infeksjoner. En person forteller at det er stressende å reise med offentlig transport siden hen ikke har pust til å løpe etter bussen. Hen må derfor legge inn ekstra tid. Av samme grunn må vedkommende møte veldig tidlig på flyplassen dersom det skulle bli forsinkelser i sikkerhetskontrollen. Dette innebærer å stå opp om natten.

**Livskvalitet og psykisk helse:**

Under fokusgruppen fremkommer det at Alfa-1 relatert emfysem gir mange psykiske plager. Deltakere beskriver at man blir svært sliten av akkumulert elendig livskvalitet over mange år og at dette tærer på psykisk. De opplever det som mentalt utmattende å gå med stadige og langvarige lungebetennelser. En deltaker opplever uro i forhold til at de lever i visshet om at den ene lungebetennelsen kan være den som gjør at en dør. Hen forteller at linjen mellom liv og død oppleves tynn, og at når du blir så dårlig, så blir du nesten litt likegyldig, men så kjemper en likevel fordi livet er kjært. Deltakere beretter også om dødsangst forbundet med lungebetennelser/dyspne og at det å forholde seg til dødsrisikoen som kommer med de stadige lungebetennelsene og smitte fra andre er krevende. Flere av deltakerne sliter med smitteangst når familie og venner kommer på besøk, og når de skal bevege seg i det offentlige rom. Deltakelse på forelesing og kino oppfattes risikabelt. En opplever det som angstskapende å gå på jobb ettersom en ikke synes en kan kreve at kolleger skal gi beskjed når de er forkjølet. Vedkommende velger derfor hjemmekontor og deltar ikke i det kollegiale fellesskapet på jobben.

Det raske fallet i funksjonalitet forbundet med emfysemutviklingen oppleves svært overveldende. Deltakere forteller at de har gått fra å være aktive mennesker til å bli pleie- og omsorgstrengende på svært kort tid i ung alder, og de synes det er krevende å gå fra å være en oppegående ressursperson for familie og lokalsamfunnet, til en som ikke lenger kan bidra. Det oppleves som fortvilende å se at pusteprovvene stadig blir dårligere, og at emfysemet utvikler seg i et hurtig tempo selv om en ikke røyker. Det er i tillegg svært belastende å ikke vite om en skal få se sine barn eller barnebarn vokse opp. Deltakere opplever det også som vondt å se den ene Alfa-1 pasienten **etter den andre dør. Da gjør en seg tanker om hvor lenge en selv skal få leve.** Det har også vært en sorg å se sine søsken og familiemedlemmer komme på pleiehjem og dø av Alfa-1 mangel. Det er en ekstra byrde når man selv har sykdommen og vet at det bærer i samme retning. Deltakere opplever i tillegg stigma fra medmennesker, og helsepersonell, i form av at de tror at emfysemet er noe man har «røkt på seg». Andre forstår ikke at emfysemet utvikler seg på grunn av Alfa-1 genfeilen, også hos ikke-røykere. De opplever i tillegg at sykdommen bagatelliseres, spesielt fordi den i tidligere stadium ikke er så synlig. Deltakere forteller også at det er svært psykisk belastende å vente på donorlunger. Men de fremhever av at det i mangel på Respreeza/Prolastina likevel er den eneste sjansen man har. Det mye som skal klaffe i den forbindelse. Det er knapphet på donorlunger, lungene skal passe til din

kropp og du skal være syk nok til å få lunger og samtidig frisk nok til å overleve operasjonen. En deltaker i slutten av 50-årene som er svært dårlig, er veldig redd for å ikke komme på transplantasjonslisten og dermed ikke få lunger før hen har passert øvre aldersgrensen for lungetransplantasjon på Rikshospitalet. Flere deltakere opplever aldersgrense for lungetransplantasjon som unødvendig og psykisk belastende. De synes det er for tidlig å skulle bli sortert bort fra livet.

Behandling av Alfa-1 pasienter i andre land kontra Norge oppleves veldig kontrastfylt og urettferdig. En deltaker, som nå er svært syk, forteller at når hen var på Alfa-1 konferanser internasjonalt møtte man folk som hadde gått på Prolastina i 20 år og fortsatt var i jobb, mens en selv satt der i en alder av 50 og lurte på om en kunne klare å være i jobb i to år til.

### 9) Hvordan påvirker sykdommen dagliglivet til pårørende?

For eksempel hvordan pårørende må bidra med pleie, omsorg og annen oppfølging, og hvordan dette påvirker pårørendes eget liv.

Det er skremmende for pårørende å se på gjentatte alvorlige episoder med livstruende lungebetennelser, forholde seg til omfattende pleiebehov og sykehusinnleggelse. En deltaker forteller at et familiemedlem gikk fra å være en ressurssterk familiefar til å bli pleie- og omsorgstrengende på kort tid. Omsorgsbyrden, den økonomiske byrden og de praktiske gjøremål falt på ektefellen. Det oppleves som krevende at pårørende gjentatte ganger møter lungeleger som har lav kunnskap om Alfa-1 mangel. Det er en ekstrabelastning at de må kjempe for at den de er glade i skal få helsehjelp. En forteller at vedkommende i forbindelse med sin mors sykehusinnleggelse ikke klarte å få lungeavdelingen til å forstå at moren var døende på grunn av sin Alfa-1 mangel. Mot de pårørendes vilje ble moren sendt hjem. Det oppleves også som svært belastende å bekymre seg for om donorlunger vil være tilgjengelige i tide når den en har kjær trenger dem.

### 10) Gir sykdommen noen spesifikke plager som det er spesielt viktig å redusere eller ha kontroll med?

For eksempel plager som er spesielt merkbare på livskvaliteten, og for fysiske og sosiale aktiviteter.

Alfa-1 mangel gir progredierende emfysem og forkortet livslengde. Det er viktig for pasientgruppen at emfysemutviklingen unngås/bremses, ettersom redusert oksygenutveksling, pustebesvær, gjentatte lungebetennelser, psykiske helseplager og forkortet livslengde påvirker pasientens livskvalitet svært negativt. (Jf. beskrivelser under post 8).

Mangel på Alfa-1 antitrypsin gjør at Alfa-1 pasienter ikke kan bremse neutrofil elastaseaktivitet, som øker under infeksjoner og bryter ned friskt lungevev. Gjentatte lungebetennelser, som oppstår på grunn av bakterievekst i slimet i lungehulrommene, akselererer emfysemutviklingen fordi friskt lungevev spises opp hver gang man får disse lungeinfeksjonene. Det er derfor viktig for pasientgruppen at de får erstattet manglende Alfa-1 i blodet gjennom Prolastina/Respreeza slik at den negative spiralen av økende hulldannelse med slimoppbygging og de påfølgende ødeleggelser av lungevevet kan stanses tidlig i sykdomsforløpet.

Alfa-1 mangel gir i tillegg følgetilstander som pulmonal hypertensjon, bronkiektasier og hjerteproblemer som det er viktig å unngå. Deltakere forteller at de også sliter med hoste, slim, urin- og avføringslekkasje, samt omfattende fatigue. De informerer om at de må ha sykemeldinger, utstrakt legekontakt, gjentatte sykehusinnleggelse og bruke mye medisiner. Ettersom tapt lungevev ikke kan gjenvinnes, og sykdomsbyrden er så stor, er det spesielt viktig for pasientgruppen å komme i gang så tidlig som mulig med Prolastina/Respreeza slik at man kan få bevart så mye som mulig av lungevevet, slippe de svært plagsomme følgetilstandene, og forlenge sin levetid.

### 11) Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at dagens behandling har?

Eksempler:

- Hvordan påvirkes selve sykdommen og symptomene?
- Hvordan påvirkes muligheten til å fungere i hverdagen, praktisk og sosialt?
- Gjør behandlingen at pasienten sjeldnere må ta tilleggsbehandling, for eksempel for smerter?



Det finnes per i dag ikke annen sykdomsmodifiserende behandling enn Respreeza/Prolastina for Alfa-1 mangel. I Norge mottar Alfa-1 pasienter kols- og inhalasjonsmedisiner, steroider, oksygen, antibiotika, morfin, og lungeventiloperasjoner/reduksjonskirurgi og i endestadiet transplantasjon. Prednisolon, inhalasjonspreparater og antibiotika kan hjelpe ved å forkorte lengden på forkjølelse og dempe noe på inflammasjoner i lungene, morfin kan hjelpe mot dyspnebehandling og lungevolumreduksjon kan lette pusten. To av deltakerne i gruppen har for øvrig ingen effekt av inhalasjonspreparater. Alle disse medisinene er kun symptomdempende, man blir ikke friskere av dem, og de kan ikke bremse emfysemutviklingen. Transplantasjon kan forlenge livet, men det er høyst usikkert om man får passende lunger i tide og om man overlever operasjonen.

### 12) Hvilke bivirkninger opplever dere at dagens behandling har?

Den aller største «bivirkningen» er at Alfa-1 pasienter dør lenge før forventet levealder dersom det ikke er tilgang på donorglunger i tide og at vi ikke har tilgang på Prolastina/respreeza som senker farten på emfysemutviklingen.

Utover det gir hyppig bruk av inhalasjonsmedisiner og steroider en rekke bivirkninger som hudblødninger, hjertebank, skjelvinger/angst, tørr tynn hud, benskjørhet og munntørrhet som disponerer for hull i tennene mm.

Transplantasjonen er forbundet med akutte og kroniske avstøpninger og tidlig død. Medisinering etter transplantasjon gir en rekke senplager som nedsatt immunsystem, nyresvikt, benskjørhet, høyt blodtrykk, kreftfare og dødsrisiko. Deltakere forteller at det er svært viktig å få utsatt lungetransplantasjonen så lenge som mulig med tanke på alle følgeplagene. LHL Alfa-1 vil i den forbindelse henvise til Alfa-1 forskning fra 2023 som viser at man kan utsette lungetransplantasjon med mange år ved hjelp av Prolastina/Respreeza (FRAUGHEN, Daniel D., et al. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline—A Multinational Registry Analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2023, 208.9: 964-974.)

### 13) Hvilke praktiske fordeler har dagens behandling?

For eksempel kortere reisevei for å få behandling, enklere å ta legemidlet, reduserte utgifter til legemidler, muligheter til å delta i arbeidslivet

Deltakere opplever ingen praktiske fordeler med dagens medisinering ettersom de ikke kan stanse emfysemutviklingen.

### 14) Hvilke praktiske ulemper har dagens behandling?

Eksempler: Legemiddelutgifter, reiseutgifter, utfordringer i arbeidslivet, vanskeligheter med å ta legemidlet, smertefull behandling

Fordi Alfa-1 pasientene ikke har tilgang til sykdomsmodifiserende behandling (Prolastina/Respreeza) kan de ikke delta så lenge som de ønsker i arbeidslivet. Eksempelvis forteller en deltaker at det krevde omfattende tilrettelegging å stå i jobben frem til hen ble ufør. Vedkommende hadde 50% sykemelding og hadde ikke pust til å gå til togstasjon eller til å ta offentlig transport og måtte derfor ha taxi til jobb. Dette koster samfunnet penger. Deltakere forteller også at de har mye utgifter til legemidler og transport til lege og at de opplever gjentatte sykemeldinger og sykehusinnleggelse. Man må gjentatte ganger medisineres med steroider, inhalatorer og antibiotika og man opplever store fysiske begrensninger i hverdagen (jf. det som er beskrevet i post 8). Etter hvert må man ha mobilitetshjelpemidler for å kunne komme seg rundt i heimen og ut av huset, og man må få hjelp av familie og hjemmesykepleie til alt det praktiske. Noen havner også på pleieinstitusjon. Når det er under to års forventet levetid kan man bli satt på transplantasjonslisten. Etter transplantasjon venter et liv med mange medisiner og bivirkninger, svekket immunforsvar og usikker levetid, med alle de praktiske begrensninger dette innebærer i hverdagen. Deltakere synes også det er mye å passe på etter transplantasjonen (medisiner som skal tas og hensyn fordi man har nedsatt immunsystem).

### 15) Hvilke forventninger har dere til det nye legemiddelet?

Hva bør legemidlet gi av effekter som pasientene ikke får med dagens behandling? Dette kan være effekter både på sykdom og symptomer, på funksjonsnivå og livskvalitet og betydning for pårørende.

Norske Alfa-1 pasienter vil med denne medisinen for første gang få et legemiddel som kan bremse emfysemprogresjonen og forlenge deres liv med mange år. De vil kunne være i stand til å delta i familielivets daglige gjøremål, (dusje og stelle seg, spise, være i fysisk aktivitet, opprettholde seksualliv med partner, leke med barn og barnebarn) og få se barn og barnebarn vokse opp. Man vil kunne holdes i live frem til det kommer andre legemidler for Alfa-1 mangel som er rimeligere og enklere å administrere. For eksempel inhalert antitrypsin, tabletter som stopper ødeleggelsen av lungevevet og RNA-teknologi og antitrypsin som kan settes i huden. Alle disse er under utprøving per i dag. Donorlunger vil kunne gå til andre pasienter som behøver det. Pasientgruppen har forventninger om at det vil være kostnadsbesparende for Norge å tilby oss Respreeza/Prolastina i form av at vi vil trenge færre sykehusinnleggelser og legebesøk, forlenge tiden frem til vi trenger hjemmesykepleie, mobilitetshjelpemidler og transplantasjon, og at vi kan stå lenger i arbeid. Deltakere som er transplantert og svært syke uttrykker at de ønsker at de som har mildt emfysem skal få medisinen nå slik at de kan slippe å oppleve det som de selv har gjort. Deltakere vil gjerne få frem at ødeleggelsen av lungevevet og sykdommene som medfølger skjer fordi man mangler et protein som enkelt kan tilføres og da oppleves det som urettferdig at vi ikke får behandlingen ettersom den finnes lett tilgjengelig. De mener at det faktisk er det manglende Alfa-1 proteinet som bør veie tungt i metodevurderingen.

**16) Har foreningen kontakt med brukere som har personlig erfaring med det nye legemidlet, for eksempel gjennom kliniske studier?**

[Kontroll] Ja [Kontroll] Nei [Kontroll] Usikker

**17) Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at det nye legemidlet har?**

Eksempler:

- Hvordan påvirkes selve sykdommen og symptomene?
- Hvordan påvirkes muligheten til å fungere i hverdagen, praktisk og sosialt?
- Gjør behandlingen at pasienten sjeldnere må ta tilleggsbehandling, for eksempel for smerter?

Vi har ikke prøvd Prolastina/Respreeza, så her må vi lene oss på forskning. Tap av lungevev går langsommere og man får forlenget tiden frem til transplantasjon/dødsfall betydelig. Når man slår sammen RCT-studier slik at utvalget blir større, ser man at tap av FEV1 reduseres hos de som får substitusjonsterapi. Når medisinen bli fratatt studiedeltakere så øker antall episoder med forverringer kraftig, man får en markant stigning av inflammasjonsmarkører, hyppige sykehusinnleggelser, og dødsfall i løpet av svært kort tid. I den nyeste studien som har sett på effekt av substitusjonsterapi i klinisk langtidsbruk\* uttaler man at effekten av Prolastina/Respreeza er bevist i en slik grad at det nå er etisk tvilsomt å holde deltakere på placebo over lengre tid. Se referanseliste i tidligere innspill side 3-4:

[https://www.nyemetoder.no/4a62b3/siteassets/documents/innspillsskjema/innspill-fra-interessegruppen-lhl\\_-id2022\\_099.pdf](https://www.nyemetoder.no/4a62b3/siteassets/documents/innspillsskjema/innspill-fra-interessegruppen-lhl_-id2022_099.pdf) samt \*FRAUGHEN, Daniel D., et al. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline—A Multinational Registry Analysis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2023, 208.9: 964-974.

Vi har i samtaler med Alfa-1 pasienter fra andre land fått opplyst at de som har deltatt i medisinske studier på Prolastina/Respreeza opplever at fall i lungekapasitet stabiliserer seg. Når de slutter i studien, begynner lungekapasitet igjen å falle. Noen opplever bedring i form av reduserte antall forverringer og færre, mildere lungebetennelser.

Prolastina/Respreeza kan ikke regenerere lungevev som allerede er tapt, så det er svært viktig for pasientgruppen at Direktoratet for medisinske produkter ikke legger urealistiske vilkår til grunn i metodevurderingen, eksempelvis at de forventer voldsom bedring av livskvalitet hos personer som har tapt lungevev. Ødelagt lungevev vil forbli ødelagt, og dette vil nødvendigvis gjøre at man aldri kan bli symptomfri. Desto viktigere er det å komme tidlig i gang med behandlingen for å bremse emfysemutviklingen.

### 18) Hvilke bivirkninger mener dere det nye legemidlet har?

Prolastina/Respreeza gir lite bivirkninger. Det inneholder Alfa-1 antitrypsin trukket fra donorblod som erstatter et protein vi mangler. Det finnes en viss smitterisiko for Hepatitt fra donor. Man bør derfor vaksineres. Noen kan oppleve hodepine og svimmelhet den dagen de får infusjoner. Det kan komme infeksjoner i veneport hos de som har operert inn dette, og det kan være smertefullt å stikkes ved infusjoner. Deltakere i fokusgruppen synes at dette er en liten pris å betale for forlenget levetid.

### 19) Hvilke praktiske fordeler har det nye legemidlet?

For eksempel kortere reisevei for å få behandling, enklere å ta legemidlet, reduserte utgifter til legemidler, muligheter til å delta i arbeidslivet



Man kan få forlenget sin levetid betraktelig og spare utgifter for samfunnet ved å få færre sykehusinnleggelser/sykemeldinger, være mer selvhjulpen, og kunne stå i jobben lengre. Man vil kunne få bedringer i de mange hverdagsutfordringer og følgeplager som deltakere har løftet frem i innspillet. Tilgang på Prolastina/Respreeza i vårt eget hjemland vil gjøre at en slipper belastningen med å rykke opp familien, forlate skole og jobb og de man har kjær for å bosette seg i andre land for å få behandlingen. Man behøver ikke etablere seg på nytt og oppleve de utfordringer det er å finne arbeid når man har nedsatt funksjonsevne. De som er unge uføre, slipper å miste sitt ung ufør-tillegg og behøver ikke leve langt under fattigdomsgrensen i et annet land.

## 20) Hvilke praktiske ulemper har det nye legemidlet?

Eksempler: Legemiddelutgifter, reiseutgifter, utfordringer i arbeidslivet, vanskeligheter med å ta legemidlet, smertefull behandling

Infusjon med Prolastina/Respreeza skal gis en gang i uken og vil legge beslag på tid og økonomiske ressurser for pasienten og helsevesenet dersom pasienten må komme til sykehuset ukentlig, og sykehusbesøkene kan kreve at man tar fri fra jobben. I Danmark har man løst dette på følgende måte: Opplæring av pasient, pårørende eller hjemmesykepleie slik at disse selv kan sette den ukentlige infusjonen i hjemmet. I region Jylland opererer man inn veneport slik at det blir enklere for pasienten å selv sette medisinen hjemme. I Jylland kan ferdigblandet medisin hentes av pasienten i eget skap på sykehuset, slik at man ikke behøver å bry ansatte på sykehuset med dette. Man kan også få medisinen hjemlevert av hjemmesykepleie. Vi er kjent med at det i noen tilfeller gis høyere dose mens man samtidig reduser injeksjonene til hver fjortende dag. Samtlige deltakere i fokusgruppen mener at ulempen med de ukentlige infusjoner oppleves som en liten pris å betale for de mange ekstra leveårene som den nyeste forskningen fra 2023\* viser at medisinen gir.

## 21) Oppgi eventuell annen informasjon om erfaringer med legemidlet og sykdommen som Legemiddelverket bør kjenne til

Prolastina/Respreeza tilbys gratis i Danmark, Østerrike, Sveits, Spania, Portugal, Frankrike, Tyskland, Italia, Tsjekkia og for utvalgte pasienter i Belgia.

I 2023 ble Prolastina/Respreeza også tatt inn i Alfa-1 behandlingsretningslinjene i Sverige. Substitusjonsterapi har i tillegg vært i bruk i USA i en årrekke, og i 2024 blir medisinen gratis tilgjengelig for Alfa-1 pasienter i alle Canadiske stater. Et av argumentene her, i tillegg til de medisinske, var at man ville ha slutt på uverdige situasjoner der innbyggere i en Canadisk stat kunne få medisinen, mens innbyggere i andre stater måtte si opp jobben, selge huset og reise fra familie og venner for å få behandlingen. Deltakere mener at helsevesenet vårt har en plikt til å holde sine borgere i livet og de er unisont skuffet over at myndighetene i Norge ikke tar hånd om sine Alfa-1 pasienter på samme måte.

Deltakere vil gjerne informere om at mangel på nasjonale Alfa-1 behandlingsretningslinjer i Norge, fravær av Alfa-1 kompetansesenter og klinisk forskning fører til generelt lav bevissthet hos lungelegene om Alfa-1 mangel, og at helsehjelpen de mottar er mangelfull og tilfeldig. Deltakere forteller historier som vitner om manglende tillit til norske lungeleger. De erfarer jevnt over at disse har lite kunnskap om Alfa-1 mangel, og at det er pasienten selv som må lære lungelegene om tilstanden, og oppdatere dem på forskning.

Deltakere har merket seg at det forskes mye på Alfa-1 mangel internasjonalt og at man etter hvert har bygget opp mye kompetanse omkring Alfa-1 mangel, men man erfarer at norske lungeleger i liten grad viser interesse for funnene eller deltakelse i forskningen. Lungelegenes lave kunnskapsnivå og fravær av nasjonale Alfa-1 retningslinjer har konsekvenser. Deltakere i fokusgruppen har i flere tilfeller har måttet klage til statsforvalteren over mangelfull helsehjelp og det oppleves vanskelig å ikke få komme på jevnlig kontroll hos lungelege. Eksempelvis har pasienter selv måtte ringe til sykehuset hvert år for å mase seg til kontroll. En deltaker blei feilaktig friskmeldt av lungelege i ung alder, hen har senere slitt med å komme inn i behandlingsforløp. En annen deltaker, med påvist utbredt emfysem, nektes CT-scan fordi FEV1 er stabil. Dette på tross av at forskningen viser at FEV1 hos Alfa-1 pasienter gjerne er stabil samtidig som emfysemet utvikler seg (jf. artikkel fra 2023\*). Vedkommende fratras dermed mulighet til å følge med på sin tilstand, og kan derfor ikke ta et bevisst valg om hvor lenge hen kan vente med å flytte til utlandet for å få Prolastina/Respreeza.

Deltakere opplever at lungelegene ikke kjenner til at Alfa-1 mangel også gir andre sykdommer slik som levercirrose og pannikulitt, dermed blir ikke dette fulgt opp. Det oppleves jevnt over at dialogen på lungekontroll er preget av mangelfull kommunikasjon, eksempelvis er det ikke samsvar med det som blir skrevet i journalen og det som blir uttalt i timen, og lungeleger er dårlige til å kommunisere hva funn på lungefunksjonstester betyr. En deltaker har opplevd å få ufine kommentarer fra helsepersonell om at hen må holde seg mer i ro slik at hen ikke forbruker så mye oksygen siden oksygen er dyrt for helsevesenet. Vedkommende blir bedt om å ikke mase om oksygen siden det ikke vil forlenge livet. Dette oppleves som en ekstra byrde i tillegg til sykdommen.

Deltakere erfarer at de norske lungeleger generelt fremstår forutinntatte og at de, basert på eldre forskning, har gjort seg opp en kollektiv mening om at Prolastina/Respreeza ikke virker, og at det for lungeleger er kontroversielt å mene noe annet offentlig. Eksempelvis søker noen lungeleger om Prolastina/Respreeza på unntaksordning for sine pasienter, men de går ikke ut offentlig for å støtte pasientgruppen i medisinsaken.

En deltaker forteller at hen føler seg sviktet av lungelegen. Hen har hvert år bedt lungelegen om å søke om Respreeza/Prolastina på individuelt grunnlag, men lungelegen sier nei fordi han ikke «har troa» på medisinen. Hen vet at andre lungeleger søker/har søkt på vegne av sine pasienter og det føles bittert at en lungeleges personlige overbevisning gjør at man blir fratatt muligheten til å søke om livsforlengende medisin.

Det fremstår som urettferdig at en lungelege, som ikke har lest seg opp på Alfa-1 forskning, skal være herre over ens liv og død. Ettersom Alfa-1 mangel for en del pasienter har dødelig utfall, opplever deltakere det som trasig at lungeleger gir støtte til andre alvorlig lungesyke pasientgrupper offentlig, mens Alfa-1 pasienter behandles med taushet. Det kjennes derfor ensomt å ha Alfa-1 mangel.

I lys av norske lungelegers manglende kompetanse på Alfa-1 mangel, deres tilsynelatende forutinntatthet angående effekt av Respreeza/Prolastina, og fravær av støtte til pasientgruppen, oppleves det som urovekkende at det er de som skal stå for faglige råd i metodevurderingen.

Behandlingstilbudet norske Alfa-1 pasienter mottar fremstår absurd når deltakere ser at våre nærmeste naboland anerkjenner substitusjonsterapi som effektivt, man har mulighet til å delta i kliniske studier og får god og jevnlig helsehjelp på Alfa-1 spesialistsentre.

Behandlingen norske Alfa-1 pasienter får samsvarer heller ikke med anbefalinger fra European Respiratory Society.

Deltakere i fokusgruppen vil gjerne at DMP/Nye Metoder nå skjærer gjennom og sørger for at norske Alfa-1 pasienter som et minimum kan få Respreeza/Prolastina i sitt eget hjemland.

**22) Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer av foreningen vært involvert i arbeidet med dette i dette innspillet?**

[Kontroll] Ja

[Kontroll] Nei

**23) \* Vennligst oppgi hvilke som var involvert og hvordan**

**24) Oppgi eventuelle selskaper eller organisasjoner som har pasientforeningen økonomisk støtte de siste to årene.**

LHL Alfa-1 er en interessegruppe under LHL. Våre aktiviteter finansieres av LHL sentralt. LHL sentralt har sammen med interesseforeningen søkt og fått midler av Grifols internasjonalt til å gjennomføre en digital oppmerksomhetskampanje for Alfa-1 antitrypsinmangel i Norge. Med disse pengene har LHL sentralt gjennomført en digital Alfa-1 oppmerksomhetskampanje, fått laget en egen norsk informasjonsvideo om Alfa-1 mangel og oppdatert KOLS-hjelpens nettside med informasjon om testing for Alfa-1 mangel.

**25) Hvilken forening har utarbeidet dette innspillet?**

Arbeidsutvalget i LHL Alfa-1

## Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Comments from Grifols Nordic on

**[ID2022\_130] Metodevurdering av alfa1- antitrypsin (Prolastina) til vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig alfa-1-proteinasehemmermangel**

Comments related to section:

**4.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Prolastina/Respreeza ved alvorlig alfa1-antitrypsinmangel i Norge**

Grifols respect DMPs estimated number of patients, currently at 80 the first year, that could be candidates for augmentation therapy. However, as also stated by DMP, the number is higher than the estimation provided by Grifols.

Additionally, we would like to recommend that criteria for initiating and stopping treatment to be implemented in Norway, similar practice is seen in the Danish medicine councils recommendation<sup>1</sup>, the criteria are listed below with a slight modification:

Criteria for initiating treatment could be:

- Progressive emphysema (Progressive emphysema is detected when a CT scan has documented emphysema with concomitant reduced lung function (FEV1 35-70%).
- Genotype PiZZ/PiZnull \*
- FEV1 35-70% of expected.
- Documented smoking cessation at least six months before the start of treatment.

\*We recommend expanding the genotype criteria beyond PiZZ (as suggested in the Danish recommendation) to also encompass the PiZnull genotype. Both PiZZ and PiZnull genotypes can result in severe deficiency, and both were part of the inclusion criteria in the pivotal trials.

Denmark has established a well-functioning and cost-effective system for testing, to meet the criteria for initiating treatment.

Criteria for stopping treatment could be:

- Receiving a lung transplant.
- Patient is considered terminal and continued treatment is therefore deemed hopeless or too demanding for the patient.
- The patient wishes to stop treatment.
- Resumes smoking (This can be checked by carbon monoxide measurement prior to each injection for patients being treated in hospital. For patients who self-administer treatment at home, nicotine measurement every 6 months can be used).
- Is not considered to have sufficient effect of the treatment.
- Loss of lung density of more than 30 g/L within 10 years of treatment should lead to discontinuation of treatment.



CSL Behring AB  
P.O.Box 712  
SE-182 17 Danderyd  
Sweden

## CSL Behring

Appendix ID2022\_099 (Respreeza®)  
COMMENTS FROM CSL BEHRING

June 20, 2024

CSL Behring appreciates that the assessment report from DMP concludes that clinical evidence proves that treatment with Respreeza® slows the progression of emphysema in patients with AATD and that, with the support of clinical experts, it concludes that this likely leads to slowed progression of the disease and improved quality of life for patients.

However, CSL Behring would like to share the following comments on the content of the report:

### **The totality of evidence supporting improved survival of patients treated with AAT therapy**

The assessment report concludes that there is not sufficient evidence to conclude that AAT therapy improves survival or reduces the need for lung transplants, due to small studies with short duration which introduces uncertainty related to the clinical efficacy.

There are challenges demonstrating benefits in survival in patients with AAT therapy as available randomized controlled studies (RCTs) were not adequately powered to detect differences in mortality or progression to lung transplant since it's not possible to recruit an adequate number of patients and/or run a trial which is long enough for this purpose. Future RCTs will not meet this need for additional evidence as it would be unethical to run a placebo-controlled study with long enough duration.

Instead the use of retrospective data may provide insight into effects of AAT therapy on survival and progression to lung transplant. Unfortunately, the assessment report from DMP does not describe the following findings from such retrospective RWE studies in detail:

- The effects of AAT therapy on survival and progression to lung transplant was analysed using registry data from the UK and US. Data from patients with no treatment were extracted from the AATD UK registry and patients on AAT therapy were followed up. A Kaplan-Meier survival analysis of 1535 adult patients with severe AATD and associated lung disease was performed with matching for age, sex and smoking status. Time to death or lung transplant was taken from start of treatment or baseline assessment (control). **Estimated mean survival was significantly longer in the treatment group: augmentation 20.3 years (95%CI 19.4 to 21.2), control 13.7 years (95%CI 13.1 to 14.3),  $p < 0.001$ .**<sup>1</sup>
- These results are consistent with evidence from a large longitudinal study suggesting that AAT therapy may **reduce overall mortality in treated versus untreated patients**. In multivariate analyses of 1048 subjects with at least 6 months follow-up, patients receiving AAT therapy had decreased mortality (risk ratio [RR] = 0.64, 95%,  $p = 0.02$ ).<sup>2</sup>
- A recent retrospective observational study included a large cohort (615 patients) of severely deficient AATD individuals. The data was collected from AATD registries in three countries (Ireland, Switzerland, and Austria), in which basic treatment and access to standard medical care was equal (whilst access to AAT therapy was not), with the objective to investigate outcomes in a real-world including mortality. **The results reported a clear survival benefit for severe AATD patients on AAT therapy ( $P < 0.001$ ).**<sup>3</sup>

