



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: INHIBITOR ALFA1 PROTEINAZĂ UMANĂ

INDICAȚIE: *tratament de întreținere pentru a încetini progresia emfizemului la adulți cu deficit sever documentat de inhibitor al alfa1 proteinazei (de exemplu genotipuri PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ)*

Data depunerii dosarului

09.11.2020

Numărul dosarului

17821

Punctaj: 80 de puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Inhibitor Alfa1 Proteinaza Umana
1.2. DC: Respreeza 1000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
1.3. Cod ATC: B02AB02
1.4. Data eliberării APP: 20 August 2015
1.5. Deținătorul de APP: CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului [1]

Forma farmaceutică	pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	1000 mg
Calea de administrare	intravenos prin perfuzie
Mărimea ambalajului	flac. din sticlă (tip I) cu 1000 mg pulb. și 1 flac. din sticlă (tip I) cu 20 ml apă pt. preparate inj.

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 26.05.2021 [1]

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	1469,15 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	1469,15 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Respreeza 1000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă [2]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Respreeza este indicată în tratamentul de întreținere, pentru a încetini progresia emfizemului la adulți cu deficit sever documentat de inhibitor al alfa1 proteinazei (de exemplu genotipuri PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ). Pacienții trebuie să urmeze un tratament optim farmacologic și nonfarmacologic și să prezinte semne de boală pulmonară progresivă (de exemplu valoare predictivă scăzută a volumului expirator forțat pe secundă (VEMS1), afectarea capacității de mers pe jos sau creșterea numărului exacerbărilor), evaluate de către un cadru medical cu experiență în tratamentul deficitului de inhibitor al alfa1 proteinazei.	Doza recomandată de Respreeza este de 60 mg/kg de greutate corporală (Gc) administrată o dată pe săptămână.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Alte informații din RCP Respreeza 1000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Siguranța și eficacitatea Respreeza la pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste) nu au fost stabilite în studii clinice specifice.

Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică: Nu s-au efectuat investigații speciale. La acești pacienți nu poate fi recomandată o schemă de dozare alternativă.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Respreeza la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Contraindicații: • Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

• Pacienți cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuți anti-IgA, din cauza riscului de reacții severe de hipersensibilitate și anafilactice.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND DEFICITUL DE INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZĂ

Deficitul de inhibitor al alfa 1 proteinazei sau deficitul de alfa 1 antitripsină este o afecțiune genetică cu transmitere autozomal recesivă cauzată de mutații prezente la nivelul genei SERPINA1 localizată pe cromozomul 14. Alfa-1 antitripsina este o proteină de fază acută care aparține familiei serpinelor, familie implicată în controlul a multiple cascade inflamatorii, în principal prin interacțiunea cu proteinele.

Rolul esențial în producerea de alfa 1 antitripsină serică îl deține celula hepatică. Această glicoproteină este sintetizată și la nivel local de către celulele intestinale, celulele epiteliului respirator, macrofage sau neutrofile. Activitatea principală a alfa 1 antitripsinei este reprezentată de inhibarea activității proteolitice a elastazei neutrofilice produsă de neutrofilele activate. Elastaza neutrofilică eliberată în timpul fagocitozei organismelor sau a particulelor alveolare are capacitatea de a autodigera propriile structuri proteice celulare sau interstițiale pulmonare, printre care se numără și componente ale membranei bazale alveolare.

Afecțiunile care stimulează acumularea și activarea neutrofilelor la nivelul plămânilor, cum ar fi infecția respiratorie sau inhalarea substanțelor poluante (fumatul, etc.) cresc nivelul de elastaza neutrofilică. Prin urmare, va crește și nivelul seric de inhibitor alfa 1 proteinază, având rolul de a preveni distrucția peretelui alveolar.

Comparativ cu persoanele fără deficit de alfa 1 antitripsină la care cantitatea sintetizată de inhibitor al alfa1 proteinazei este suficientă pentru a preveni proteoliza necorespunzătoare a țesutului pulmonar sub acțiunea elastazei neutrofilice, persoanele cu deficit de inhibitor endogen al alfa1 proteinazei nu prezintă un mecanism adecvat de apărare antiprotează și prezintă o proteoliză mai rapidă a pereților alveolari, care debutează înainte de dezvoltarea bronhopneumopatiei obstructive cronice evidente clinic în deceniul al treilea sau al patrulea de viață sau de dezvoltarea altor afecțiuni pulmonare (bronșiectazii, astm bronșic).

Deficitul de alfa 1 antitripsină nu asociază doar manifestări pulmonare. Manifestările extrapulmonare cauzate de deficitul de inhibitor alfa 1 proteinază sunt reprezentate de:

- afectarea hepatică (la nou-născut- coleastă, icter prelungit, la adult-coleastă, ciroză hepatică, tumori hepatice),
- paniculita,
- vasculita
- pancreatita
- afecțiuni cardiovasculare, etc

Manifestările extrapulmonare la acești pacienți nu sunt corelate cu dezvoltarea bolii pulmonare.

Afecțiunile asociate deficitul de inhibitor alfa 1 proteinază reprezintă o importantă problemă de sănătate publică, datorită particularităților atât ale bolnavului pulmonar, hepatic sau cu alte manifestări extrapulmonare, de obicei pacienți tineri care sfârșesc prin a fi dependenți de serviciile medicale și de asistență socială, cât și datorită pârgurilor terapeutice care favorizează întârzierea acestui proces.

2.1. Identificarea deficitului de alfa 1 antitripsină

Încadrată în categoria proteinelor de fază acută, alfa 1 antitripsina asociază valori plasmatice dependente de statusul imunologic al pacientului.

Dozarea plasmatică a alfa 1 antitripsinei este cea mai accesibilă dintre variantele de diagnostic (cel mai des utilizată fiind metoda nefelometrică), însă și cea mai nespecifică. Nivelul optim al pragului aferent alfa 1 antitripsinei a fost stabilit la valoarea de $24,4 \mu\text{M}$ ($1,1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), cu 73,4% sensibilitate și 88,5% specificitate.

Valorile de alfa 1 antitripsină inferioare pragului prestabilit reflectă deficitul de alfa 1 antitripsină, sau se corelează cu prezența malnutriției sau cu prezența sindromului nefrotic, în timp ce valorile superioare pragului prestabilit pentru nivelul seric normal de alfa 1 antitripsină indică prezența infecțiilor sau a afecțiunilor inflamatorii, a sarcinii, a cancerului, sau a unor boli hepatice.

Identificarea unor valori normale ale alfa 1 antitripsinei în cursul unei infecții pulmonare poate să însemne valori de bază (în afara infecției) scăzute și prin urmare, risc de dezvoltare a bolii pulmonare. În plus, există variante ale alfa-1 antitripsinei care se asociază cu valori plasmatice normale (în cazul acesta dozarea plasmatică se dovedește inutilă), dar cu activitate antiproteazică mult diminuată și cu risc crescut de dezvoltare a emfizemului pulmonar (de exemplu genotipul PI F).

Din aceste motive, deși deseori este foarte accesibilă, dozarea plasmatică nu trebuie să fie folosită ca unică modalitate de diagnostic. Ea trebuie completată cu electroforeza. Prin utilizarea electroforezei sunt identificate diferite fenotipuri. Existența unei alele de un anumit tip (exemplu PI Z) duce la definirea fenotipului aceluia tip, indiferent de varianta homo sau heterozigotă. În cazul alelelor nule nu există proteină care să migreze și prin urmare testul standard pentru aceste variante nu este fenotiparea.

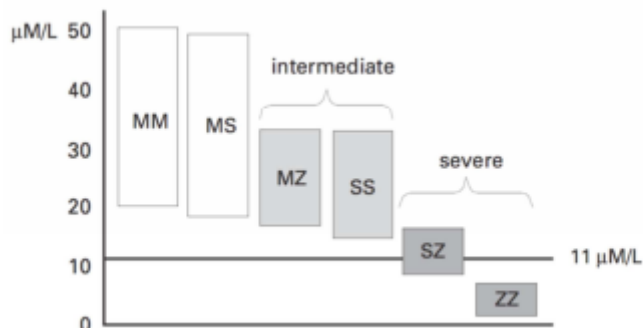
Până în prezent au fost identificat diferite alele variante ale genei deficitului de alfa 1- antitripsină, în număr de peste 150. Acestea au fost clasificate și denumite în funcție de mobilitatea lor electroforetică: M (mediu), S (lent), Z (foarte lent) și F (rapid). Fenotiparea $\alpha 1$ -antitripsinei a permis identificarea atât a alelor M, S și Z, acestea 2 din urmă fiind alelele deficiente considerate a fi cele mai cunoscute, cât și a alelelor celor mai rare: I, P, E, F.

Cel mai frecvent identificate sunt alelele M (PiM 90%). Indivizii homozigoți MM au un nivel ridicat de alfa 1-antiprotează (nivel seric de $20\text{-}53 \mu\text{mol/L}$ sau $150\text{-}350 \text{ mg/dL}$). Alelele Z sau S au fost identificate la pacienții cu nivele serice ale alfa 1-antitripsinei reduse substanțial. Alelele Z sau homozigoții PiZ(ZZ) se asociază cu cele mai frecvente forme ale deficitului de alfa 1-antitripsină. Fenotipul homozigot ZZ este considerat cel mai sever fenotip care conduce adesea la forme grave de afectare pulmonară sau hepatică. Deși nu toți pacienții cu deficit homozigot de alfa-1 antitripsină dezvoltă emfizem simptomatic sau ciroză, rata mortalității la pacienții care dezvoltă afecțiunea este crescută. Populația albă este afectată în principal, iar repartiția pe sexe este egală.

Purtătorii genotipului PI*NullNull, caracterizat prin absența totală a alfa 1 antitripsinei, asociază un risc crescut de emfizem pulmonar, dar nu asociază și o afectare hepatică, datorită lipsei sintezei și lipsei prezenței hepatice a alfa 1 antitripsinei.

În general, prezența a două alele deficitare se asociază cu un risc crescut de a dezvolta afecțiuni cauzate de deficitul de alfa 1 antitripsină, iar prezența unei singure alele deficitare se asociază cu un risc scăzut de a dezvolta simptome.

Figura 1: Corelarea între fenotipuri și nivelul plasmatic de alfa 1 antitripsină

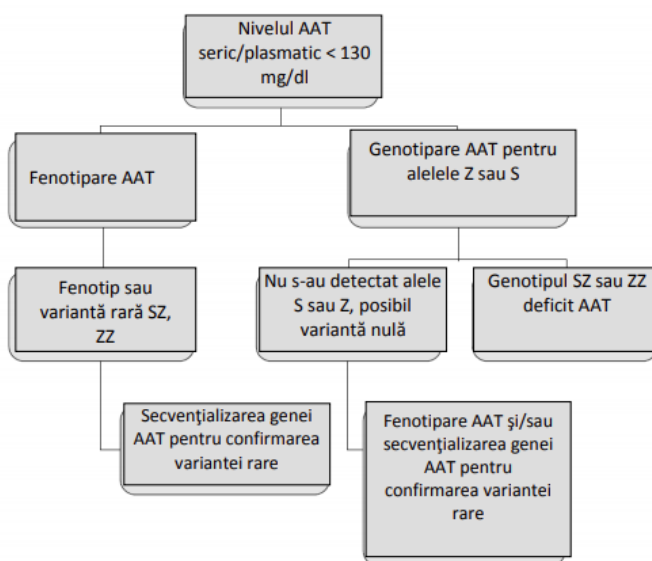


Russi E. Alpha-1 antitrypsin : now available, but do we need it ? Swiss Med Wkly 2008

Testarea valorii plasmatică a inhibitorului alfa1 proteinază umană, coroborată cu fenotiparea sau/și genotiparea se fac în următoarele scopuri:

- ◆ diagnostic: suspiciunea de deficit de alfa 1 antitripsină există și se încearcă confirmarea acestuia;
- ◆ testare și identificare familială - testarea unui individ în condițiile în care o rudă a acestuia a fost identificată cu deficit de alfa 1 antitripsină;
- ◆ siguranța reproducerii (consultanță genetică) - soț/soție cu deficit de alfa 1 antitripsină; se testează partenerul în vederea estimării riscului de transmitere la descendenți;
- ◆ screening - testare în masă la nivel de populație, fie în cadrul populației generale, fie în cadrul populației la risc.

Figura 2: Algoritmul de analize pentru alfa-1 antitripsină (AAT)



2.2. Epidemiologie

Deficitul de alfa 1 antitripsină este încadrat în categoria de boli rare, conform documentului intitulat „*List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order*”, datat ianuarie 2021 și publicat pe site-ul Orphanet. Codul atribuit acestei afecțiuni este ORPHA: 60.

În raportul Agenției Europene a Medicamentului accesibil la următoarea adresă electronică: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/respreeza-epar_public-assessment-report_en.pdf, se menționează că prevalența deficitului de alfa 1 antitripsină în Europa de Vest și în SUA ajunge la aproximativ 1 caz din 2,500-5,000 (0.04-0.02%) de nou-născuți.

Frecvența diferitelor alele implicate în patogenia deficitului de alfa 1 antitripsină variază la nivel global. Pe baza cazurilor raportate au fost create hărți de frecvență a alelelor care permit o identificare rapidă a distribuției acestora la nivel geografic.

Cele mai frecvente alele asociate deficitului de alfa 1 antitripsină identificate în Europa de Nord sunt de tipul PI Z (PI= proteinaze inhibitor) și PI S. Majoritatea indivizilor cu deficit sever de inhibitor de alfa 1 protează umană prezintă PI de tip ZZ. Acest genotip asociază un risc de apariție a emfizemului pulmonar de 20X mai mare decât în populația generală.

În sudul Europei, alela S a fost identificată cu o frecvență mai mare (28%), comparativ cu nordul Europei (3%), iar frecvența heterozigoților PZ a fost apreciată la 1/800.

Croația, Rusia și Slovacia sunt țări cu rată crescută de cazuri cu deficit sever de alfa 1 antitripsină. S-a constatat că țările baltice prezintă rate crescute de alelele de tip PiZ și respectiv rate crescute de deficit sever de alfa 1 antitripsină (2,45%, respectiv 1,20%), comparativ cu peninsula balcanică unde au fost raportate rate scăzute de deficit de inhibitor alfa1 protează umană (0,48% și 0,31%).

În acest context, amintim că România este situată într-o zonă cu frecvență scăzută a deficitului de alfa 1 antitripsină, atât în ceea ce privește alela Z, cât și alela S (<0,02, respectiv <0,005). Prevalența deficitului de alfa 1 antitripsină în România a fost apreciată orientativ pornind de la rezultatele unor studii epidemiologice internaționale, conform articolului intitulat „*Deficitul de alfa-1 antitripsină – repere practice pentru clinician*”, autori Ruxandra Ulmeanu et all. publicat în anul 2013. Prevalența reală a deficitului de alfa 1 antitripsină în România va putea fi redată corect doar pe baza rezultatelor unor studii epidemiologice riguroase care să fie efectuate pe teritoriul țării noastre. Conform documentului din 2013, pragul de diagnosticare a deficitului de alfa 1 antitripsină în România este situat foarte scăzut comparativ cu numărul de cazuri estimate.

Potrivit ghidului GOLD 2021, care poate fi accesat la următoarea adresă electronică: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf, deficitul de alfa 1 antitripsina asociat genotipului PiZZ este prezent la 0,12% dintre pacienții cu BPOC, iar prevalența este variabilă, de la 1 caz din 408 pacienți din Europa de Nord la 1 caz din 1,274 de pacienți din Europa de Est.

2.3. Manifestările clinice determinate de deficitul de alfa 1 antitripsină

Manifestări pulmonare

Manifestarea tipică în deficitul de alfa 1 antitripsină este emfizemul panlobular cu debut precoce, în decada a treia, a patra sau a cincea de viață. Emfizemul are, de obicei, dispoziție predominant bazală, iar simptomatologia

este în mod tipic similară cu cea a unui pacient cu boală pulmonară obstructivă cronică (tuse, dispnee, expectorație, wheezing). Inițial predominant bazal, emfizemul va prezenta în timp, o dispoziție centrilobulară, apicală.

Examinarea funcțională a acestor pacienți decelează disfuncție ventilatorie obstructivă, cu reversibilitate parțială la bronhodilatator. Bulele de emfizem identificate imagistic nu sunt specifice pacientului cu deficit de alfa 1 antitripsină.

Este important de amintit că nu toate cazurile cu deficit de alfa 1 antitripsină se corelează cu dezvoltarea emfizemului pulmonar.

În figura următoare este prezentată corelația dintre nivelul de inhibitor alfa1 proteinază umană și riscul de apariție a emfizemului pulmonar.

Tabel 1: Corelația dintre diferitele variante de fenotipuri și riscul de dezvoltare a emfizemului pulmonar sau a bolii hepatice

AAT Phenotypes and Concentrations and the Associated Risk of Pulmonary and Liver Disease*

Phenotype	AAT Plasma Concentration		Risk of Emphysema	Risk of Liver Disease
	μM†	mg/dL†		
MM	20-39	103-200	No increase	No increase
MS	19-35	100-180	No increase	No increase
SS	14-20	70-105	No increase	No increase
MZ	13-23	66-120	Possible slight increase	Slight increase
SZ	9-15	45-80	Slight increase (20%-50%)	Slight increase
ZZ	2-8	10-40	High risk (80%-100%)	High risk
Null	0	0	High risk	No increase

*AAT indicates α₁-antitrypsin. An AAT level below 15 μM (80 mg/dL) is associated with an increased risk of developing pulmonary emphysema.

†Values obtained by nephelometry.

Arch Bronconeumol. 2006

Un alt aspect particular este reprezentat de exacerbarea BPOC la pacientul cu deficit de alfa 1 antitripsină. Frecvența episoadelor de acutizare a BPOC este crescută în rândul populației cu deficit de alfa 1 antitripsină, comparativ cu populația fără deficit de inhibitor alfa 1 proteinază. În plus, prezența excesului de încărcătură neutrofilică asociază un proces de inflamație foarte intens care conferă un grad ridicat de severitate episoadelor de exacerbare a BPOC la pacienții cu deficit de alfa 1 antitripsină, comparativ cu pacienții care nu prezintă deficit de inhibitor alfa 1 proteinază.

Apariția bronșiectaziilor a fost, de asemenea, asociată cu deficitul de inhibitor alfa 1 proteinază. Rezultatele studiilor clinice au demonstrat existența unei prevalențe crescute a deficitului de alfa 1 antitripsină în populația de pacienți cu bronșiectazii (95% dintre pacienții cu deficit de inhibitor alfa 1 proteinază au prezentat bronșiectazii, iar 27% din totalul de bronșiectazii raportate au fost semnificative clinic). Asocierea rămâne însă discutabilă, conform opiniei unor specialiști. Însă în situația în care nu poate fi identificată nicio altă cauză care să explice apariția bronșiectaziilor, deficitul de alfa 1 antitripsină reprezintă un important factor etiologic, mai ales în situația agregărilor familiale.

Astmul bronșic reprezintă o altă afecțiune pulmonară asociată cu deficitul de alfa 1 antitripsină. 44% dintre pacienții cu deficit de alfa 1 antitripsină înscriși într-un registru internațional au prezentat diagnostic de astm bronșic. Reducerea nivelului de alfa-1 antitripsină la nivel pulmonar poate fi responsabilă de producerea unui răspuns mai energic la stimulii alergeni și o reacție de hiperreactivitate amplă.

Diagnosticul de astm bronșic la pacientul cu deficit de alfa 1 antitripsină reprezintă o provocare pentru clinician.

Au fost identificate unele aspecte care pot conduce la erori de diagnostic:

- ✓ simptomatologia pacienților astmatici intricată frecvent cu simptomele aferente unui BPOC subiacent,
- ✓ wheezingul prezent frecvent în BPOC,
- ✓ reversibilitatea obstrucției la bronhodilatator care devine semnificativă în formele severe de deficit de alfa 1 antitripsină.

Conform rezultatelor provenite dintr-un studiu clinic publicat în anul 2005 de către Edward Eden et al. și descris în articolul intitulat „*Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency*”, atopia, factor determinant al astmului, a fost raportată la 48% dintre pacienții cu deficit de inhibitor alfa 1 proteinază, comparativ cu 28% dintre pacienții diagnosticați cu BPOC.

În acest context, amintim că elementele care sugerează diagnosticul de astm bronșic la pacientul cu deficit de alfa 1 antitripsină cunoscut sunt reprezentate de:

- istoricul familial de astm,
- antecedentele alergice,
- apariția sau agravarea simptomelor după expunerea la anumiți alergeni.

Indiferent de tipul de manifestare pulmonară, deficitul de alfa 1 antitripsină asociază un declin accelerat al funcției pulmonare, dependent în primul rând de fenotip, dar și de factorii de risc suplimentari (de exemplu fumatul).

Manifestări extrapulmonare

Manifestările hepatice:

- apar ca urmare a acumulării în hepatocite a polimerilor de alfa 1 antitripsină ce nu au putut fi eliberați în circulație. În literatura de specialitate sunt descrise 2 forme ale bolii hepatice:
 - forma specifică copilului - hepatita și colestaza ce apar la 10% dintre copiii cu deficit de alfa 1 antitripsină la aproximativ 2 luni de la naștere și persistă până la aproximativ 8 luni (este o fază de obicei autolimitată, care rareori poate să continue până la vârsta adolescenței);
 - forma adultului - ciroza hepatică fără altă etiologie ce apare în 33- 50% din cazuri, mai ales la bărbați. Rareori, degenerescența hepatică se asociază cu apariția tumorilor maligne hepatice, de cele mai multe ori (dar nu exclusiv) trecând prin forma ficatului cirotic.
- apariția afecțiunilor hepatice la pacienții cu deficit de alfa 1 antitripsină nu este dependentă de dezvoltarea bolii pulmonare.
- sunt cel mai frecvent întâlnite în fenotipurile Z, Mmalton și Siiyama. Fenotipul Null caracterizat de absența totală a inhibitorului alfa 1 proteinază nu se asociază cu acumulare intrahepatică de polimeri și nu predispune la ciroză hepatică.

Manifestarea cutanată:

- tipică în deficitul de alfa 1 proteinază este paniculita acută sau necroza grasă nodulară. Apariția unui singur nodul sau unui grup de noduli moi în grăsimea subcutanată, cu un tablou de necroză a celulelor adipoase, infiltrare cu celule inflamatorii și dezvoltarea macrofagelor încărcate de

grăsimi (celule spumoase) este semnul paniculitei acute. Aceasta manifestare tegumentară apare la pacienții adulți, predominant la nivelul coapselor. Nodulii sunt dureroși și pot ulceriza, eliminând un lichid steril. Leziunile individuale persistă de la 1 la 8 săptămâni înainte de a se remite. Paniculita acută poate fi o manifestare recurentă. A fost raportată la mai multe fenotipuri, printre care ZZ, MZ, SS, MS, apare însă cel mai frecvent la fenotipul PI*ZZ.

Manifestarea vasculitică:

- de tip granulomatoză Wegener reprezintă o altă manifestare care poate fi cauzată de deficitul de alfa 1 antitripsină. Riscul de apariție a vasculitei este dependentă de fenotip.

Alte manifestări, cu frecvență mult mai rară și asociere încă nedovedită deplin, sunt:

- pancreatită,
- boli cardiovasculare (anevrismul aortic),
- glomerulonefrită membrano-proliferativă.

2.4. Evoluția bolii

Conform datelor din literatura de specialitate, o parte dintre pacienții care prezintă deficit de alfa 1 antitripsină,

- ◆ rămân asimptomatici pe tot parcursul vieții;
- ◆ sunt asimptomatici ani de zile, însă după 20 ani, sau mai târziu dezvoltă dificultăți de respirație cauzate de emfizem, sau altă patologie pulmonară. Debutul precoce al afecțiunii pulmonare se asociază cu decesul precoce al acestor pacienți;
- ◆ manifestă încă din copilărie simptome de hepatită neinfecțioasă. Afectarea hepatică, de obicei, devine aparentă în prima lună de viață și este încadrată ca hepatită neonatală cu următoarele semne și simptome: icter prelungit, scaun acolic, urină hipercromă, retard ponderal, hemoragii nazale sau ombilicale, hepatosplenomegalie. Alteori pacienții pediatrici prezintă icter, ascită și/ sau disfuncție renală.
- ◆ dezvoltă alte manifestări extrapulmonare.

2.5. Recomandări de testare a nivelului de alfa 1 antitripsinei și recomandări terapeutice din ghidurile internaționale ce vizează afecțiunea pulmonară

Ghidul Organizației Mondiale a Sănătății din 1997 prezintă următoarele recomandări privind testarea nivelului de alfa 1 antitripsină:

- toți pacienții cu diagnostic de BPOC care provin din ariile geografice cu prevalență crescută a deficitului de alfa 1 antitripsină trebuie să fie testați pentru identificarea deficitului de alfa 1 antitripsină. O concentrație scăzută de alfa 1 antitripsină (<20% normal) este sugestivă pentru existența deficitului homozigot. În aceste cazuri, membrii familiei pacientului cu BPOC trebuie să fie testați în scopul identificării acestui deficit.
- adulții și copiii cu astm trebuie testați pentru depistarea deficitului de alfa 1- antitripsină. Metodele de evaluare sunt reprezentate de focalizarea izoelectrică, evaluare imunoturbidimetrică și real-time PCR pentru detectarea alelelor Z și S deficiente.

Indicațiile de screening conform recomandărilor ghidului ATS/ERS (Societatea Europeană de Medicină Respiratorie/Societatea Toracică Americană) publicat în anul 2003 sunt:

❖ **recomandare de tip A**
(testarea genetică este recomandată):

1. adulți simptomatici cu obstrucție persistentă a funcției pulmonare, cu:
 - a. emfizem
 - b. BPOC
 - c. astm, dacă prezintă obstrucție incomplet reversibilă a fluxului de aer după tratament agresiv cu bronhodilatatoare
2. persoane asimptomatice cu obstrucție persistentă a funcției pulmonare care prezintă factori de risc identificabili, printre care:
 - a. fumatul
 - b. expunerea profesională
3. persoane cu boală hepatică inexplicabilă, inclusiv nou-născuți, copii și adulți (în special cei în vârstă)
4. adulți cu paniculită necrotizantă
5. adulți și adolescenți cu frați care prezintă homozigozitate alfa-1 antitripsină, de exemplu genotipul PiZZ (persoane asimptomatice care pot fi supuse unui risc ridicat de predispoziție genetică spre dezvoltarea deficitului de alfa-1 antitripsină)

❖ **recomandare de tip B**
(testarea genetică ar trebui luată în considerare):

1. adulți cu bronșiectazie fără etiologie evidentă
2. adolescenți cu obstrucție persistentă a funcției pulmonare
3. persoane asimptomatice cu obstrucție persistentă a funcției pulmonare și fără factori de risc
4. adulți cu vassculită și anticorpi C-ANCA-positivi (granulomatoza Wegener's)

❖ **recomandare de tip C**
(testarea genetică nu este recomandată):

1. adulți cu astm cu obstrucție complet reversibilă a funcției pulmonare

Pe baza dovezilor de susținere a eficacității terapiei de augmentare cu alfa 1 antitripsină provenite din studii observaționale concordante, s-a recomandat inițierea acestei terapii pentru persoanele cu obstrucție stabilă a fluxului de aer cauzată de deficitul de alfa 1 antitripsină. Persoanele cu obstrucție moderată a fluxului de aer (de exemplu, FEV1 35-60% prezis) comparativ cu persoanele cu obstrucție severă a fluxului de aer, au avut beneficii mai mari în urma administrării terapiei de augmentare.

Această terapie, conform ghidului din 2003, nu este recomandată la persoanele fără emfizem, iar beneficiile terapiei de augmentare sunt incerte pentru persoanele cu obstrucție severă (de exemplu, FEV1 35% prezisă) sau ușoară (de exemplu, FEV1 50-60% prezisă).

Pentru pacienții posttransplant pulmonar determinat de deficitul de alfa 1 antitripsină, ghidul din 2003, nu prezintă o recomandare fermă de inițiere a terapiei cu alfa 1 antitripsină, datorită dovezilor insuficiente cu privire la beneficiile acestei terapii, cu excepția episoadelor inflamatorii de tipul infecției sau rejecției acute pulmonare, pentru care se recomandă administrarea terapiei de augmentare.

Ghidul Societății Europene de Medicină Respiratorie publicat în anul 2017 și intitulat „*European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency*”, prezintă următoarele aspecte privind terapia de augmentare:

- singura terapie specifică pentru deficitul de alfa 1 antitripsină este augmentarea cu alfa 1 antitripsină. Această terapie a fost stabilită ca tratament în multe zone ale lumii doar pe baza efectului biochimic (și anume creșterea nivelului de alfa 1 antitripsină) fără a fi disponibile dovezi privind impactul terapiei asupra parametrilor FEV1, calitatea vieții sau mortalitatea;
- mai multe studii clinice randomizate care au inclus pacienți cu deficit sever de alfa 1 antitripsină au arătat că terapia de augmentare intravenoasă reduce progresia emfizemului, evaluat prin densitometrie CT;
- nu există dovezi care să susțină eficacitatea terapiei de augmentare cu alfa 1 antitripsină la persoanele care prezintă genotipurile PiSZ, PiMZ sau fumătorii actuali;
- în studiile clinice au fost utilizate doze fixe de alfa 1 antitripsină determinate în funcție de greutatea corporală a pacientului înrolat.

Etape de evaluare și management a pacienților sunt:

- 1) Identificarea pacientului cu deficit sever de alfa 1 antitripsină.
- 2) Asigurarea de către medic că pacientul a întrerupt definitiv fumatul, dacă pacientul a fost fumător.
- 3) Identificarea și modificarea oricăror alți factori de risc potențiali.
- 4) Optimizarea terapiei curente a BPOC.
- 5) Evaluarea pacientului într-un centru de referință.
- 6) Inițierea terapiei de augmentare, dacă este indicat.
- 7) Continuarea monitorizării terapiei.

Recomandările terapeutice prevăzute în ghidul publicat în jurnalul Fundației BPOC în anul 2016 și intitulat „*The Diagnosis and management of alfa 1 antitrypsin Deficiency in the adult*”, sunt următoarele:

- prevenirea expunerii la fumul de tutun sau evitarea fumatului în cazul indivizilor fumători;
- reducerea chirurgicală a volumului pulmonar nu este recomandată persoanelor cu BPOC determinat de deficitul de alfa 1 antitripsină;
- terapia de augmentare cu administrare intravenoasă este recomandată anumitor pacienți cu deficit de alfa 1 antitripsină:
 - ✓ pacienți cu $FEV1 \leq 65\%$;
 - ✓ pentru cei cu boli pulmonare asociate deficitului de alfa 1 antitripsină și $FEV1 > 65\%$, se recomandă consiliere în vederea inițierii terapiei de augmentare, cu privire la beneficiile potențiale ale reducerii declinului funcției pulmonare, luând în considerare costul terapiei și lipsa dovezilor pentru un astfel de beneficiu;
 - ✓ pacienți cu paniculită necrozantă.

- terapia de augumentare cu administrare intravenoasă nu este recomandată anumitor pacienți cu deficit de alfa 1 antitripsină:
 - ✓ persoanelor cu genotipul MZ;
 - ✓ persoanelor cu boli pulmonare datorate deficitului de alfa 1 antitripsină care continuă să fumeze;
 - ✓ persoanelor cu deficit de alfa 1 antitripsină și emfizem sau bronșiectazii care nu prezintă obstrucție a fluxului de aer;
 - ✓ ca tratament pentru bolile hepatice datorate deficitului de alfa 1 antitripsină;
 - ✓ persoanelor care au fost supuse unui transplant de ficat.

Potrivit ghidului GOLD 2021, terapia de augumentare cu alfa 1 antitripsină reprezintă abordarea logică pentru a minimiza dezvoltarea și progresia leziunilor pulmonare la pacienții cu deficit de alfa 1 antitripsină.

Rezultatele studiilor observaționale au evidențiat o reducere a progresiei afectării pulmonare bazate pe determinări spirometrice la pacienții tratați versus pacienții care nu au fost tratați cu terapia de augumentare cu alfa 1 antitripsină, iar această ameliorare a fost mult mai mare pentru pacienții care prezentau valori FEV1 de 35-49% din valoarea prezisă. Categoria de pacienți considerați eligibili pentru inițierea terapiei cu alfa 1 antitripsină a inclus:

- pacienți nefumători sau foști fumători cu valori FEV1 de 35-60% din valoarea prezisă;
- pacienți care prezintă progresia leziunilor pulmonare în pofida terapiei optime inițiate;
- pacienți care prezintă progresia rapidă a leziunilor pulmonare, ulterior încetării fumatului;
- pacienți care prezintă progresia leziunilor pulmonare (cauzate de deficitul de alfa 1 antitripsină) și FEV > 65%.

Impedimentele pentru care terapia de augumentare cu alfa 1 antitripsină nu este administrată pacienților în regim rambursat sunt reprezentate de costul mare al acestei terapii și lipsa disponibilității acesteia în multe țări.

2.6. Beneficiile terapiei de augumentare raportate de pacienții din SUA care au prezentat manifestări pulmonare cauzate de deficitul de alfa 1 antitripsină

- stabilizarea funcției pulmonare
- ameliorarea respirației
- reducerea fatigabilității cronice
- creșterea capacității de a întreprinde activități de zi cu zi
- îmbunătățirea mobilității fizice
- reducerea semnificativă a frecvenței și severității infecțiilor pulmonare
- reducerea internărilor în spital și a perioadelor de concedii medicale
- păstrarea serviciului
- reducerea dependenței de membrii familiei și de îngrijitori
- îmbunătățirea vieții de familie și sociale datorită nivelurilor mai ridicate de energie
- capacitatea de a participa mai activ la viața familială, socială și comunitară
- stare mentală și emoțională îmbunătățită atât pentru pacient, cât și pentru îngrijitorii familiei
- speranța de viață prelungită
- calitatea vieții îmbunătățită semnificativ.

5.TERAPIA CU REPREEZA

Terapia cu Respreeza crește și menține concentrațiile din ser și din fluidul epitelial ale inhibitorului alfa1 proteinazei, ducând la o încetinire a progresiei emfizemului.

Siguranța și eficacitatea inhibitorului alfa1 proteinazei umane au fost evaluate într-un studiu (RAPID) randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, urmat de un studiu de extensie în regim deschis cu durată de 2 ani (studiu de extensie RAPID).

Un număr de 180 de subiecți cu deficit de inhibitor al alfa1 proteinazei caracterizat printr-o valoare a concentrației serice a inhibitorului alfa1 proteinazei $< 11 \mu\text{M}$ (și anume $< 50 \text{ mg/dl}$, după cum a fost determinată prin nefelometrie) și cu semne clinice de emfizem au fost randomizați pentru a primi o doză săptămânală de 60 mg/kg , cu administrare intravenoasă, fie de inhibitor alfa1 proteinază umană (93 de subiecți), fie de placebo (87 de subiecți) pentru o perioadă de până la 24 de luni.

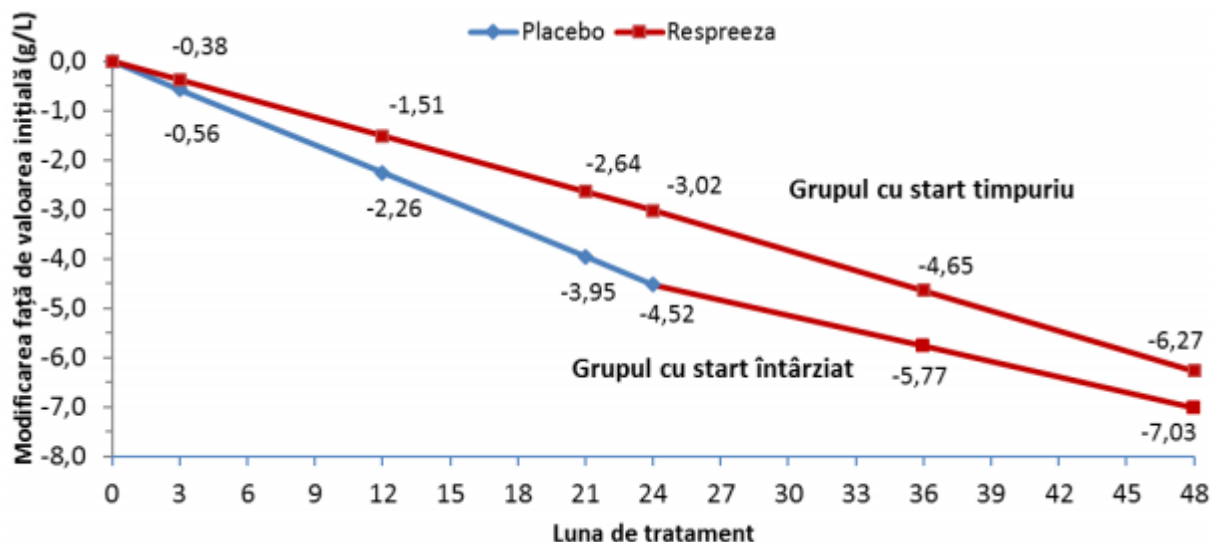
Subiecții aveau vârsta cuprinsă între 31 și 67 de ani (vârsta medie 54 de ani), valori inițiale medii ale inhibitorului alfa1 proteinazei de aproximativ $6,15 \mu\text{M}$ și densitatea pulmonară la CT ajustată la volum de 47 g/l în cazul celor tratați cu inhibitor alfa1 proteinază umană, respectiv de 50 g/l în cazul celor la care s-a administrat placebo.

O sută patruzeci de subiecți (76 subiecți tratați cu inhibitor alfa1 proteinază umană și 64 subiecți la care s-a administrat placebo în studiul RAPID) au continuat în studiul de extensie RAPID și au fost tratați cu o doză săptămânală de inhibitor alfa1 proteinază umană de 60 mg/kg greutate corporală, doza fiind administrată intravenos, pentru o perioadă de până la 24 luni.

Studiile au investigat efectul inhibitorului alfa1 proteinază umană asupra progresiei emfizemului, evaluat prin declinul densității pulmonare măsurate, prin tomografie computerizată (CT).

Subiecții tratați cu inhibitorul alfa1 proteinază umană au demonstrat un model uniform de încetinire a declinului densității pulmonare comparativ cu subiecții tratați cu placebo (vezi Figura 3).

Figura 3: Modificări în densitatea pulmonară (CPT) față de valoarea inițială, în studiul RAPID și studiile de extensie RAPID



Rata anuală a declinului densității pulmonare, măsurată prin scanare CT la capacitatea pulmonară totală (CPT) pe parcursul a 2 ani a fost mai mică în grupul de pacienți tratați cu inhibitorul alfa1 proteinazei umane (-1,45 g/l) comparativ cu placebo (-2,19 g/l), reflectând o reducere cu 34% ($p = 0,017$, unilateral).

Analiza studiului de extensie RAPID a demonstrat că rata redusă a declinului densității pulmonare a fost menținută pentru subiecții tratați în mod continuu cu inhibitorul alfa1 proteinazei umane timp de 4 ani (vezi Figura 1).

Dozele unice de 120 mg/kg au fost administrate la 137 de subiecți tratați cu Respreeza.

Tabel 2: Frecvența reacțiilor adverse (RA) în studiile clinice și experiența cu Respreeza după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvența RA			
	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Foarte rare ($< 1/10000$)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				Durere la nivelul ganglionilor limfatici
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate (inclusiv tahicardie, hipotensiune arterială, confuzie, sincopă, scăderea consumului de oxigen și edem faringian)	Reacții anafilactice	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală, cefalee	Parestezie	Hipoestezie	
Tulburări oculare				Tumefiere la nivelul ochilor
Tulburări vasculare		Bufeuri		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee			
Tulburări gastrointestinale	Greață			Tumefierea buzelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie, erupții cutanate tranzitorii (inclusiv exfoliative și generalizate)	Hiperhidroză, prurit	Tumefierea feței
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, reacții la locul de perfuzare (inclusiv hematom la locul de perfuzare)	Durere toracică, frisoane, pirexie	

6. INHIBITOR ALFA1 PROTEINAZĂ UMANĂ - DERIVAT PLASMATIC

Compoziția calitativă și cantitativă: Medicamentul Respreeza este condiționat în flacoane, fiecare flacon conținând aproximativ 1000 mg inhibitor al alfa1 proteinazei umane (produs din plasmă de la donatori umani), după cum s-a determinat prin capacitatea sa de a neutraliza elastaza neutrofilică (EN) umană. În urma reconstituirii cu 20 ml de solvent, soluția rezultată conține aproximativ 50 mg/ml inhibitor al alfa1 proteinazei umane.



Conținutul total de proteine este de aproximativ 1100 mg per flacon. Soluția reconstituită are o osmolalitate aproximativă de 279 mOsmol/kg și un pH de 7,0.

Mod de administrare: Respreeza trebuie administrat numai intravenos prin perfuzie după reconstituire. Pulberea trebuie reconstituită cu apă pentru preparate injectabile și trebuie filtrată în timpul administrării, folosind un set de administrare intravenoasă cu un filtru de perfuzie corespunzător (cu dimensiunea recomandată a porilor de 5 micrometri (μm); nu este furnizat).

Soluția reconstituită trebuie perfuzată intravenos cu ajutorul unei linii de perfuzie separate dedicate, la o viteză de perfuzare de aproximativ 0,08 ml/kg/min. Această viteză de perfuzare poate fi ajustată în funcție de tolerabilitatea pacientului.

Perfuzia la doza recomandată de 60 mg/kg va dura aproximativ 15 minute.

Un flacon de Respreeza este exclusiv de unică folosință.

7. TRATAMENTUL RAMBURSAT ÎN ROMÂNIA PENTRU TRATAREA EMIFEMULUI CAUZAT DE DEFICITUL DE INHIBITOR ALFA1 PROTEINAZĂ UMANĂ

În România, la data întocmirii acestui raport, pacienții adulți cu emfizem și deficit sever documentat de inhibitor al alfa1 proteinazei sunt tratați în regim rambursat cu medicamente utilizate în BPOC, care vizează ameliorarea simptomatică, însă fără impact asupra cauzei producerii acestei afecțiuni.

Prin urmare, DCI Inhibitor al alfa1 proteinazei umane reprezintă singura alternativă terapeutică raportată la terapia administrată pentru BPOC, la categoria de pacienți acoperită de indicația menționată la punctul 1.9.

8. RAMBURSAREA TERAPIEI CU INHIBITOR ALFA1 PROTEINAZĂ UMANĂ ÎN ALTE ȚĂRI EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de introducere pe piață, medicamentul cu DCI Inhibitor Alfa1 Proteinază Umană este rambursat în 10 țări europene. Acestea sunt reprezentate de:

- Austria,
- Republica Cehă,
- Danemarca,
- Franța,
- Germania,
- Grecia,
- Italia,
- Portugalia,
- Slovacia
- Spania.



9. PUNCTAJ

Criteriu	Nr de puncte
DCI noi derivate plasmatică pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică	80

10. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Inhibitor alfa1 proteinază umană** indicat ca „*Tratament de întreținere pentru a încetini progresia emfizemului la adulți cu deficit sever documentat de inhibitor al alfa1 proteinazei (de exemplu genotipuri PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ),*”, întrunește condițiile de includere neconditionată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

11. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru **DCI Inhibitor alfa1 proteinază umană** cu indicația: „*Tratament de întreținere pentru a încetini progresia emfizemului la adulți cu deficit sever documentat de inhibitor al alfa1 proteinazei (de exemplu genotipuri PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ),*”.

Raport finalizat la data de: 08.06.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu