

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende human alfa- 1-antitrypsin som mulig standardbehandling til alvorlig alfa-1- antitrypsinmangel

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	22. januar 2020
Dokumentnummer	68212
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 22. januar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	4
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	5
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi	5
6	Høring.....	5
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog	7
11	Bilag.....	8

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Respreeza, CSL Behring Prolastina, Grifols
Generisk navn	Human alfa-1-antitrypsin
ATC-kode	B02AB02
Virkningsmekanisme	Human alfa-1-antitrypsin udvundet fra humant plasma gives for at øge plasmakoncentrationen af alfa-1-antitrypsin hos patienter med svær alfa-1-antitrypsinmangel med henblik på at forhale udviklingen af emfysem.
Administration/dosis	60 mg/kg legemsvægt én gang ugentligt ved intravenøs infusion.
Indikation	<p>Respreeza: Respreeza er indiceret til vedligeholdelsesbehandling med henblik på at forhale progression af emfysem hos voksne med dokumenteret alvorlig alfa-1-proteinasehæmmersmangel (f.eks. genotyperne PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Patienten skal være i optimal farmakologisk og ikkefarmakologisk behandling og udvise tegn på progredierende lungesygdom (f.eks. lavere forceret eksspirationsvolumen pr. sekund (FEV₁) end forventet, forringet gangkapacitet eller et øget antal eksacerbationer) ifølge evaluering af en læge, der har erfaring i behandling af alfa-1-proteinasehæmmersmangel.</p> <p>Prolastina: Prolastina er indiceret til langvarig supplerende behandling til patienter med alfa-1-proteinaseinhibitormangel (fænotyper PiZZ, PiZ(null), Pi (null,null) og PiSZ) inden for grænsen for moderat obstruktiv lungfunktion (FEV₁ 35-60 %) og vurderingen af den kliniske tilstand (funktionsnedsættelsen).</p>

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** 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.

Anbefalingen gælder for patienter, som opfylder følgende kriterier:

- Progredierende emfysem*
- A1AT-konc. < 11 µM
- FEV1 35-70 % af forventet
- Dokumenteret rygeophør minimum seks måneder før behandlingsstart.

*Progredierende emfysem betragtes som påvist, når CT-skanning har dokumenteret emfysem med samtidig nedsat lungefunktion (FEV1 35-70 %).

Behandling forudsætter årlig revurdering. Behandlingen seponeres, hvis patienten:

- får en lungetransplantation.
- vurderes terminal og fortsat behandling derfor skønnes udsigtsløs eller for krævende for patienten.
- ønsker afslutning.
- 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.
- ikke vurderes at have tilstrækkelig effekt af behandlingen. Tab af lungedensitet på mere end 30 g/L indenfor 10 års behandling bør medføre behandlingsophør.

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.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvad er værdien af human alfa-1-antitrypsin sammenlignet med gældende standardbehandling til emfysempatienter med alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel?

3 Formål

Formålet med ”Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende human alfa-1-antitrypsin som mulig standardbehandling til alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel” er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Patienter med alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel er i risiko for at udvikle emfysem i lungerne, særligt hvis de er eller har været rygere. Emfysemet medfører tiltagende nedsat lungefunktion og forkortet levetid hos patienterne. Der vurderes aktuelt at være cirka 80 patienter, som er kandidater til behandling med human A1AT og cirka 10 nye patienter vurderes at tilkomme hvert år.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinerådets vurdering

Medicinerådet har taget vurderingen af alfa-1-antitrypsin op af egen drift. Sagsbehandlingstiden er ikke opgjort.

5 Medicinerådets vurdering af samlet værdi

Medicinerådet vurderer, at behandling med human alfa-1-antitrypsin sammenlignet med placebo samlet set har en **merværdi af ukendt størrelse**. Evidensens kvalitet er moderat.

Det er dokumenteret at behandling med human alfa-1-antitrypsin kan reducere tabet af lungedensitet. Der er ikke påvist en effekt på patientnære endepunkter som mortalitet og funktionsniveau indenfor opfølgningstiden i de randomiserede undersøgelser. Flere observationsstudier har dog vist en signifikant korrelation mellem tab af lungedensitet og effektmålene FEV1/FVC, diffusionskapacitet (D_{LCO}), livskvalitet målt ved SGRQ, eksacerbationsrate og dødelighed.

6 Høring

Medicinerådet har foretaget vurderingen af human alfa-1-antitrypsin af egen drift. Vurderingen af den kliniske merværdi er sendt til firmaerne. De efterfølgende indsendte henvendelser har ikke vedrørt kategoriseringen og har derfor ikke medført ændringer i vurderingen af human alfa-1-antitrypsin. Henvendelserne indgår som bilag til sagen.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros har leveret en simpel omkostningsanalyse, som baserer sig på det årlige ressourcetræk for behandling med human alfa-1-antitrypsin i tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene. Det årlige ressourcetræk fortsættes i det antal år, som patienten er i behandling. Antagelser om behandlingens længde for de to grupper er baseret på et registerstudie af matchede behandlede og ubehandlede patienter. Den simple model er forbundet med usikkerheder, f.eks. vedr. behandlingens længden. Modellen medtager ikke eventuelle besparelser som f.eks. potentielt reduceret medicinforbrug, reduktion eller udskydelse af lungetransplantationer, reduceret behov for lunge rehabilitation, som kan være afledt af langsommere sygdomsprogression. Følsomhedsanalyser viser, at det afgørende parameter for de samlede omkostninger er lægemidlets pris.

På baggrund af tilbudspriserne på human alfa-1-antitrypsin konkluderer Amgros, at behandling med alfa-1-antitrypsin er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med den nuværende standardbehandling. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelprisen på human alfa-1-antitrypsin kombineret med behandlingsvarigheden.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinerådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem

Formand	Indstillet af
Jon Torgny Rostrup Wilcke Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Beata Agnieszka Rychwicka-Kielek Ledende overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Pernille Hauschildt Ledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Sofie Lock Johansson Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
Christian Niels Meyer Overlæge	Region Sjælland
Helene Priemé Overlæge, lektor	Region Hovedstaden
Finn Wulff Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Heinrich Andreasen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Michael Perch Overlæge	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Anette Kobberø Jensen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Thomas Øhlenschläger Læge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Linda Marie Sevelsted Møller Læge, ph.d.	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Asgar Dirksen Professor Emeritus	Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Heidi Møller Johnsen (projekt- og metodeansvarlig) Jesper Skov Neergaard (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Bilag 1 – Amgros' beslutningsgrundlag vedrørende human alfa-1-antitrypsin
- Bilag 2 – Amgros' afrapportering vedrørende human alfa-1-antitrypsin
- Bilag 3 – Mails vedrørende vurderingen af lægemidlets værdi fra CSL Behring og Grifols
- Bilag 4 – Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for human alfa-1-antitrypsin til behandling af alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel – version 1.0
- Bilag 5 – Medicinrådets Protokol for vurdering af klinisk merværdi for human alfa-1-antitrypsin til behandling af alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel – version 1.1

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af human alfa-1-antitrypsin (Respreeza og Prolastina) som mulig standardbehandling til patienter med emfysem. Vurderingen er baseret på en kombination af lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger baseret på SAIP (sygehusapotekets indkøbspris), Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi og eventuel inddragelse af andre overvejelser.

Dato for Medicinrådsbeslutning	11-12-2019	
Firma	CLS Behring	Grifols
Lægemiddel	Human alfa-1-antitrypsin (Respreeza)	Human alfa-1-antitrypsin (Prolastina)
Indikation	Indiceret til vedligeholdelsesbehandling med henblik på at forhale progression af emfysem hos voksne med dokumenteret alvorlig alfa-1-proteinasehæmmer-mangel (f.eks. genotyperne PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ).	

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at human alfa-1-antitrypsin (Respreeza) som mulig standardbehandling til patienter med emfysem, sammenlignet med rygestop og KOL-behandling giver:

- merværdi af ukendt størrelse, med en moderat evidenskvalitet.

Behandling med human alfa-1-antitrypsin (Respreeza) som mulig standardbehandling til patienter med emfysem er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med rygestop og KOL-behandling. Baseret på en sammenvejning af Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering og andre overvejelser, vurderer Amgros at,

- lægemidlets behandlingspris **ikke** står i rimeligt forhold med den kliniske merværdi

Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for human alfa-1-antitrypsin (Respreeza og Prolastina) som mulig standardbehandling til patienter med emfysem.

Andre overvejelser

Der findes to leverandører af det aktive stof A1AT på det danske marked. Amgros tager udgangspunkt i det tilsendte materiale fra CSL Behring og dermed prisen på deres produkt Respreeza. Dags dato 01-11-2019, har den anden leverandør samme AIP som Respreeza. Ifølge Medicinrådets vurderingsrapport er de to lægemidler klinisk identiske og den indsendte analyse vurderes derfor at være anvendelig for begge leverandørers lægemiddel. Amgros gør opmærksom på, at behandlingens længde for denne behandling er særlig vigtig for meromkostningerne og meromkostningerne er følsomme over for den valgte behandlingens længde.

Sundhedsøkonomisk vurdering

Tabel 1 Overblik over Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Evidens for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
<p>Patienter med dokumenteret alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel (genotype PiZZ) og påvist progredierende emfysem. Patienter skal være ikke-rygere eller ophørt med rygning min 6 mdr. før behandling og have A1AT serumkoncentration $\leq 11 \mu\text{M}$ og FEV1 35-70 % af forventet</p>	Rygestop og KOL-behandling	Ukendt størrelse	Moderat evidens kvalitet	Ikke rimeligt

Vurderingen er baseret på, at Medicinrådet har valgt rygestop og KOL-behandling som komparator for patientpopulationen, og vurderingen af meromkostninger og klinisk værdi beror på denne.

Resumé af resultaterne fra Amgros' afrapportering

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med human alfa-1-antitrypsin (A1AT) er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med behandling med komparator.

I tabel 2 ses et overblik over de inkrementelle omkostninger for human alfa-1-antitrypsin (A1AT) sammenlignet med rygestop og KOL-behandling.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for human alfa-1-antitrypsin (A1AT) sammenlignet med rygestop og KOL-behandling på ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 2: Resultat af Amgros hovedanalyse for human alfa-1-antitrypsin (A1AT) sammenlignet med rygestop og KOL-behandling, DKK, SAIP

Omkostningselement	A1AT	Rygestop & KOL-behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	1.391.496	732.772	658.724
Patientomkostninger	108.352	7.954	100.398
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient for human alfa-1-antitrypsin (A1AT) sammenlignet med rygestop og KOL-behandling ca. 9.729.000 DKK.

Lægemiddelomkostningerne for human alfa-1-antitrypsin (A1AT) er 9.026.839 DKK og for rygestop og KOL-behandling er lægemiddelomkostningerne 57.082 DKK i AIP.

Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer at anbefaling af human alfa-1-antitrypsin (A1AT) (Respreeza og Prolastina) som mulig standardbehandling, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK per år fra år 5. Hvis analysen udføres med AIP, vil budgetkonsekvenserne være på ca. 78 mio. DKK per år.

HUMAN ALFA-1-ANTITRYPSIN

FORHALE UDVIKLINGEN AF EMFYSEM

OPSUMMERING

Baggrund

Human alfa-1-antitrypsin (A1AT) er indiceret som tillæg til gældende rygestop og KOL-behandling som primært er symptomlindrende. Patienter skal have dokumenteret alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel (genotype PiZZ) og påvist emfysem.

Incidensen er omkring 40 patienter per år der bliver født med genmutationen, hvoraf 10 af disse patienter kandiderer til behandlingen per år, og prævalensen er omkring 700 patienter som er diagnosticeret med sygdommen. Omkring 80 patienter er aktuelle kandidater til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af CSL Behring.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med A1AT i tillæg til rygestop og KOL-behandling sammenlignet med rygestop og KOL-behandling.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af A1AT sammenlignet med rygestop og KOL-behandling. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for A1AT ca. [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 22 år, sammenlignet med rygestop og KOL-behandling. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 9,7 mio. DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af A1AT som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK ved år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 78 mio. DKK ved år 5.

Konklusion

Behandling med A1AT er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med rygestop og KOL-behandling. De inkrementelle omkostninger er udelukkende drevet af lægemiddeldomkostningerne for A1AT.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
A1AT	Alfa-1-antitrypsin
KOL	Kronisk obstruktiv lungesygdom

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	7
1.4 Behandling med A1AT	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	13
3.1 Leverandørs hovedanalyse	13
3.2 Amgros' hovedanalyse	13

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Leverandørs estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	16

5 Diskussion	17
---------------------	-----------

6 Referencer	18
---------------------	-----------

LOG

Egen drift		
Lægemiddelfirma:	CSL Behring	Grifols
Handelsnavn:	Respreeza	Prolastina
Generisk navn:	Human alfa-1-antitrypsin	
Indikation:	Indiceret til vedligeholdelsesbehandling med henblik på at forhale progression af emfysem hos voksne med dokumenteret alvorlig alfa-1-proteinasehæmmer-mangel (f.eks. genotyperne PiZZ, PiZ (null), Pi (null,null), PiSZ).	
ATC-kode:	B02AB02	

Proces	
Materiale modtaget hos Amgros:	30-08-2019
Endelig rapport færdig:	04-12-2019
Sagsbehandlingstid fra endeligt materiale:	97 dage
Arbejdsgruppe:	Mark Friborg Line Brøns Jensen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

1 BAGGRUND

A1AT er indiceret som vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med henblik på at forhale progression af emfysem med dokumenteret alvorlig alfa-1-proteinasehæmmer-mangel. Visse genotyper er særligt udsatte, de inkluderer PiZZ, PiZ, Pi og PiSZ.(1)

CSL Behring (herefter omtalt som leverandør) er markedsføringstilladelsesindehaver af Respreeza og har den 30.08.2019 indsendt en analyse til Amgros i forbindelse med at Medicinrådet vurderer lægemidlet af egen drift til behandlingen af A1AT som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne egen drift vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, leverandør har sendt som en del af den samlede egen drift proces til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

Der findes to leverandører af det aktive stof A1AT, og Amgros tager udgangspunkt i det tilsendte materiale fra CSL Behring og dermed prisen på deres lægemiddel Respreeza. Pr. 01.11.2019 har Prolastina fra Grifols samme AIP som Respreeza fra CSL Behring. Ifølge Medicinrådets vurderingsrapport er de to lægemidler klinisk identiske og den indsendte analyse vurderes derfor at være anvendelig for begge leverandørers lægemiddel.(2)

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient, og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne, ved anbefaling af A1AT som standardbehandling på danske hospitaler, af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med A1AT i tillæg til rygestop og KOL-behandling med behandling med rygestop og KOL-behandling alene. Rygestop og KOL-behandlingen er ens i begge arme med den eneste forskel værende A1AT.

1.2 Patientpopulation

A1AT, også kaldet alfa-1-proteinasehæmmer, er et protein, der dannes i leveren og transporteres til lungerne, hvor det udøver sin funktion. Ved betændelsesreaktioner i lungerne aktiveres neutrofile granulocytter. Disse frigiver et enzym kaldet neutrofil elastase, som kan nedbryde proteiner (1). Funktionen af neutrofil elastase er at nedbryde betændelsesvæv. A1AT inaktiverer neutrofil elastase, men hos personer med A1AT-mangel fører manglende regulering til nedbrydning af lungevævet. Derved dannes store luftrum, som ikke tømmes ved udånding, også kaldet emfysem. Emfysem kan påvises radiologisk vha. røntgen eller CT (computed tomografi) af lungerne, og gentagne CT-scanninger kan anvendes til at følge udviklingen af emfysem i form af tab af lungevæv (faldende lungedensitet) (1,2). Et A1AT-niveau på mindst 25-30 % af det normale er nødvendig for en normal beskyttelse af lungevævet (1). I nogle tilfælde kan A1AT-mangel føre til levercirrose hos spædbørn og voksne, som følge af ophobning af defekt protein i levercellerne. Der er ingen dokumenteret effekt af substitutionsbehandling med human A1AT på udviklingen af leversygdom (1,2).

A1AT-mangel diagnosticeres ved måling af niveauet af A1AT-protein i blodet. De fleste (men ikke alle) patienter med emfysem udvikler kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). KOL diagnosticeres ved undersøgelse af lungefunktionen. Udvikling af KOL ses specielt hos rygere, som kan udvikle emfysem i en tidlig alder (ca. 40-årsalderen). Disse patienter har en markant nedsat livslængde, i forhold til den øvrige befolkning (2). Ved svær emfysem-udvikling har patienter en øget risiko for exacerbationer (akut sygdomsforværring), hyppige indlæggelser og kan ved meget svær sygdom have behov for konstant iltbehandling.

Incidensen i Danmark er ca. 1 pr. 1.600 nyfødte, svarende til at der fødes ca. 40 børn med alvorlig A1AT-mangel (PiZZ) om året (1,2). Få af disse patienter, specielt rygere, vil udvikle lungesygdom, mens ca. 10 % vil udvikle levercirrose (2). Udvikling af lungeemfysem/KOL i tidlig alder eller leversygdom uden kendt årsag bør vække mistanke om A1AT-mangel og føre til bestemmelse af A1AT-niveau i blodet. Ansvarlige for det danske A1AT-register estimerer, at cirka 80 patienter aktuelt er kandidater til behandling med A1AT, og cirka 10 nye patienter kommer til om året.

1.3 Nuværende behandling

Retningslinjer for behandling af A1AT-mangel hos emfysepatienter i Danmark omfatter ingen behandlinger, som kan påvirke udviklingen af emfysem. Behandlingsmålet er derfor symptomlindring, dvs. at lindre åndenød og nedsætte risikoen for forværringer (exacerbationer). Den centrale behandling er rygestop hos patienter, som er rygere. Den medicinske behandling følger retningslinjerne for behandling af KOL og består primært af inhalationspræparater, i form af bronkieudvidende lægemidler og eventuelt kortikosteroider (1,2). I senere stadier af sygdommen har patienter typisk behov for iltbehandling og kan i sidste ende være kandidater til lungetransplantation eller operation, hvor lungevolumen reduceres.

1.3 Behandling med A1AT

Indikation

A1AT er indiceret til vedligeholdelsesbehandling med henblik på at forhale progression af emfysem hos voksne med dokumenteret alvorlig alfa-1-proteinasehæmmermangel (f.eks. genotyperne PiZZ, PiZ (null), Pi (null,null), PiSZ). Patienten skal være i optimal behandling og udvise tegn på progredierende lungesygdom (f.eks. lavere forventet ekspirationsvolumen pr. sekund (FEV1) end forventet, forringet gangkapacitet eller et øget antal exacerbationer) ifølge evaluering af en læge, der har erfaring i behandling af A1AT mangel.

Virkningsmekanisme

A1AT udvundet fra humant plasma gives for at øge plasmakoncentrationen af A1AT hos patienter med svær A1AT-mangel, med henblik på at forhale udviklingen af emfysem.

Dosering

Den anbefalede dosis er 60 mg/kg legemsvægt én gang ugentligt som intravenøs infusion (1–3).

1.3.1 Komparator

Medicinerådet har defineret placebo i tillæg til rygestop og KOL-behandling som komparator, se tabel 1.

Tabel 1: Definerede population og komparator.

Population	Komparator	Intervention
Patienter med dokumenteret alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel (genotype PiZZ) og påvist progredierende emfysem. Patienter skal være ikke-rygere eller ophørt med rygning min 6 mdr. før behandling og have A1AT serumkoncentration $\leq 11 \mu\text{M}$ og FEV1 35-70 % af forventet	Placebo i tillæg til rygestop og KOL-behandling*	A1AT i tillæg til rygestop og KOL-behandling

*Herefter omtalt som rygestop og KOL-behandling.

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af A1AT som vedligeholdelsesbehandling for følgende populationer:

- Hvad er værdien af A1AT til patienter med svær alfa-1-antitrypsinmangel?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

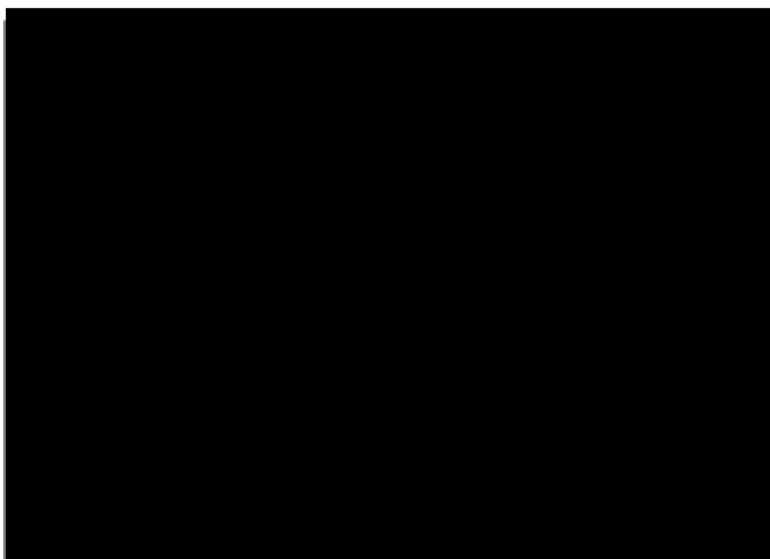
I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med A1AT og rygestop og KOL-behandling med rygestop og KOL-behandling alene. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Leverandørs analyse har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af A1AT-mangel. Behandling med A1AT initieres ved en gennemsnitsalder på 50 år og definerer modellens startpunkt. Modellen er en simpel omkostningsanalyse og baserer sig på det årlige ressourcetræk for behandling med A1AT i tillæg til rygestop og KOL-behandling mod rygestop og KOL-behandling alene. Denne årlige cyklus fortsættes i det antal år patienten forventes at være i behandling. Analysen baserer sin tidshorizont på fortrolige registerstudiedata.

Behandlingslængden baseret på de fortrolige data er henholdsvis [REDACTED] for A1AT og [REDACTED] for rygestop og KOL-behandling. Data stammer fra et uafhængigt registerstudie (fortrolig data) som stemmer overens med ekstrapolering af det pivotale studie RAPID-OLE's studiedata som estimerer en forlænget levetid på 6 år.(4,5) Ovenstående markerede estimater er gennemsnitsværdier fra det uafhængige register studie. Nedenstående figur er fra abstractet på studiet Ellis et al.(5) Den blå kurve er A1AT og den grønne kurve er kontrolgruppen. (5)



Figur 1: Kaplan-Meier kurve over overlevelse eller tid til lungetransplantation i år

Amgros' vurdering

Den relativt simple modelopbygning medfører en del usikkerheder. Tidshorizonten er i sig selv usikker, da den beror på ekstrapolering af tidlig, upubliceret data. Mortalitet er inkluderet i form af antallet af behandlingsår for intervention og komparator. Leverandør har ikke inkluderet potentielle besparelser, i form af reduceret medicinforbrug, reduktion eller udskydelse af lungetransplantationer, reduceret behov for lunge rehabilitation osv. som kunne være forventet grundet en langsommere progression af sygdommen.

Leverandør har forsøgt at begrænse usikkerhederne ved at anvende en simpel model. Da behandlingslængden er meget afhængig af effekten af lægemidlet, vurderer Amgros, at dette er en af de betydningsfulde parametre for resultatet. Jo længere behandlingslængde, jo større meromkostninger. Amgros' udpegede klinikere vurderer, at

der ikke vil være forskel i omkostninger forbundet med behandling ud over tilføjelsen af A1AT. Derfor vælger Amgros at acceptere leverandørs antagelser og vurderer, at usikkerhederne forbundet med analysen er moderate.

2.1.2 Analyseperspektiv

Leverandør har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Omkostninger der ligger efter det første år er diskonteret med en rate på 4 % per år. Leverandør præsenterer omkostninger per år, for 5 år og for 22 år. Livstidshorisonten på 22 år er baseret på upubliceret data som nævnt under afsnit 2.1.1. Hovedanalysen benytter livstidshorisonten på 22 år. Dette er valgt, da leverandør forventer, at vedligeholdelsesbehandling fortsættes til patientens død.

Amgros' vurdering

Amgros præsenterer ikke resultaterne for analyserne med tidshorisonter på 1 år og 5 år, da disse ikke vurderes at være klinisk repræsentative. Amgros præsenterer derfor kun analysen med en tidshorizont på livstid, svarende til 22 år.

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegøres for hvordan og hvilke omkostninger leverandør har inkluderet i analysen. Rygestopkurser er ikke inkluderet, da indikationen udelukker patienter, der ikke har været røgfri i 6 måneder.

Lægemiddelomkostninger

Leverandør har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive lægemidlers produktresumé og priserne er fra Amgros, se tabel 2.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (pakkepriser).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Respreeza	1000 mg	1 stk.	██████	Amgros
Prolastina	1000 mg	1 stk.	██████	Amgros
Influenza vaccination (Influvac)	1 hætteglas	10 stk	██	Amgros
Pneumokok vaccination (Prevenar 13)	0,5 ml	1 stk	██████	Amgros
Eklira Genuair	322 mikrogram	60 doser	██████	Amgros
Serevent diskos	50 mikrogram	60 doser	██████	Amgros
Foradil	12 mikrogram	60 stk	██	Amgros
Giona Easyhaler	100 mikrogram	200 doser	██████	Amgros
Myfenax	500 mg	150 stk	██████	Amgros

Ciqorin	100 mg	50 stk	████	Amgros
Prednisolon	5 mg	300 stk	████	Amgros
Trimopan	100 mg	100 stk	██	Amgros
Sulfametizol	500 mg	48 stk	████	Amgros
Omeprazol	20 mg	100 stk	████	Amgros
Pravastatin	20 mg	100 stk	██	Amgros
Amoxar	500 mg	20 stk	████	Amgros

Amgros' vurdering

Influenzavaccinationen (Influvac) er udgået d. 04-11-2019. Dette er ikke blevet rettet da det er af ingen betydning for analysen. Det billigste lægemiddel indeholdende A1AT anvendes i alle SAIP analyser.

Amgros vurderer, at lægemiddelomkostninger for A1AT er den absolut mest drivende faktor for meromkostningerne i modellen. Leverandørs tilgang accepteres.

Hospitalsomkostninger

Leverandør har inkluderet hospitalsomkostninger. Leverandør inkluderer omkostninger til lungetransplantationer og exacerbationer, men ligestiller dog frekvensen og dermed omkostningerne for disse mellem A1AT og rygestop og KOL-behandling. A1AT anvendes som et tillæg til rygestop og KOL-behandling. Det betyder, at leverandør anvender de samme hospitalsomkostninger for både A1AT og rygestop og KOL-behandling.

Leverandør inkluderer ikke eventuelle besparelser forbundet med forhalet sygdomsprogression i forbindelse med lungefunktion. Leverandør inkluderer heller ikke oxygenterapi, da dette vurderes at være relevant for 5 % af populationen og denne andel er ens for både intervention og komparator. Leverandør har heller ikke inkluderet oplæring af sygeplejersker i forbindelse med oplæring af patienter til selvadministration af A1AT. Leverandør inkluderer heller ikke den genetiske test for A1P1.

Hospitalsomkostningerne inkluderet i modellen fremgår i Tabel 3.

Tabel 3: Leverandørs inkluderede hospitalsomkostninger, DKK.

	Frekvens	Pris [DKK]	DRG-kode
Lungetransplantation	2 % per år	541.073	26MP07
Rehabilitering efter lungetransplantation	2 % per år	59.457	23MA01
Spirometri test	Per time	573	Antaget at være samme takst som besøg hos lungespecialist
CT-scanning	Diagnostisk engangs anvendelse	1.821	30PR07
Exacerbation	2,4 per år	21.196	04MA12

Lægebesøg hos lungespecialist	Per time	573	Timeløn fra krl.dk
Sygeplejerske tid for influenzavaccination i primærsektor	Per time	259,93	Timeløn fra krl.dk
Sygeplejerske tid for infusion	Per time	259,93	Timeløn fra krl.dk

Amgros' vurdering

Der eksisterer ikke data for omkostningerne, som leverandør har fravalgt at inkludere. Amgros er enig med leverandør i, at omkostningerne for oxygenterapi, genetik test, oplæring af sygeplejerske og forhaling af emfysem formentlig ikke påvirker resultatet i en betydningsfuld grad. CT-scanninger forventes at anvendes som monitoring hvert anden år for A1AT patienters fremgang. Derfor vælger Amgros at tilføje omkostninger forbundet med CT-scanning i egen hovedanalyse. Amgros ændrer også omkostningen for infusion til DRG-taksten 07MA98 på 3.110 DKK. Amgros vurderer dette er den korrekte og mest retvisende metode at reflekterer denne ydelse på.

Leverandørs tilgang accepteres. Amgros ændrer dog frekvens af CT-scanninger til hvert anden år, efter samtale med klinikere. Derudover ændrer Amgros også infusionsomkostningen til DRG-taksten 07MA98.

Omkostninger til bivirkninger

Leverandør inkluderer ikke bivirkninger for A1AT, da disse ikke vurderes at være behandlingskrævende.

Amgros' vurdering

Amgros finder leverandørs tilgang acceptabel, og af lille betydning, da bivirkninger ifølge studierne er af mild grad og har mindre indflydelse på analysens resultater.(4) Amgros har valideret denne antagelse med regionernes udpegede klinikere, der bekræfter leverandørs antagelse.

Patientomkostninger

Leverandør har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af lægemiddelmonitorerings besøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, infusionstid og transporttid.

Leverandør medtager patientomkostninger for hjemmeinfusion, infusion på hospitalet og transporten for de patienter der modtager infusion på hospitalet. Leverandør estimerer derudover, at 80 % af patienterne modtager infusion hjemme. I tabel 4 vises leverandørs estimerede patientomkostninger per år.

Tabel 4: Leverandørs estimerede patientomkostninger per år.

Human alfa-1-antitrypsin	Ressourcer	Omkostninger per år [DKK]
Patienttid, omkostning ved hjemmeinfusion (80%)	25 min ugentlig	3.120
Patienttid, omkostning ved infusion på hospitalet (20%)	40 min for rejsetid 45 min for infusion, ugentligt	2.652
Patienttid, transport for infusion på hospital	24 km per besøg	494
Patientomkostning per år [DKK]		6.266

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at det er problematisk at estimere præcis, hvor stor en andel af patienterne, der reelt kan modtage infusion hjemme. Amgros accepterer leverandørs tilgang, da data på dette område ikke er tilgængeligt. Derudover har regionernes klinikere vurderet, at det er en rimelig antagelse, at 80% af patienter modtager hjemmeinfusion. Dertil har betydningen af disse omkostninger lille til ingen effekt på resultatet.

2.2 Følsomhedsanalyser

Leverandør har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Prisen på A1AT justeres med $\pm 30\%$
- Proportionen af A1AT-patienter, der modtager lunge transplantationer justeres med $\pm 30\%$
- Antallet af årlige exacerbationer for A1AT patienter justeres med $\pm 30\%$

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at følsomhedsanalyserne er relevante, men ikke påvirker resultatet i betydelig grad. Den parameter, der har størst indflydelse på resultaterne, er den pris A1AT indkøbes til.

Amgros accepterer leverandørs følsomhedsanalyser, men præsenterer dem ikke her.

3 RESULTATER

3.2 Leverandørs hovedanalyse

Resultaterne fra leverandørs hovedanalyse præsenteres i tabel 5.

Leverandør estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient, for A1AT sammenlignet med rygestop og KOL-behandling til at være ca. [REDACTED] DKK for livslang behandling.

Meromkostningerne i AIP er 9.363.000 DKK.

Tabel 5: Resultatet af leverandørs hovedanalyse med livstidshorizont, SAIP, DKK, diskonteret.

	A1AT	Rygestop og KOL-behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	1.025.347	732.772	292.575
Patientomkostninger	108.352	7.954	100.398
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' vurdering

Amgros påpeger, at den primære omkostningsdriver i analysen er prisen på A1AT. Da A1AT er en tilføjelse til den nuværende behandling i analysen, er omkostningerne forbundet med behandling med A1AT en ekstraomkostning for regionerne. Leverandør har ikke inkluderet omkostninger som medicinforbrug, ændring af lungetransplantationsrater eller ændret behov for lungerehabilitering.

Amgros er enig i denne tilgang og finder den acceptabel.

3.3 Amgros' hovedanalyse

Amgros har ændret følgende parametre i leverandørens hovedanalyse, der præsenteres som Amgros' hovedanalyse:

- CT-scanning er tilføjet for hvert andet år for A1AT og DRG-takst ændret til 2.531 DKK (36PR07)
- Tilføjet DRG takst per infusion 3.110 DKK (07MA98)

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i Tabel 6

Amgros estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for A1AT sammenlignet med rygestop og KOL-behandling til at være ca. [REDACTED] DKK for livstidsbehandling.

Meromkostningerne i AIP er 9.729.000 DKK.

Tabel 6: Resultatet af Amgros' hovedanalyse med livstidshorisont, SAIP, DKK, diskonteret.

	A1AT	Rygestop og KOL-behandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	1.391.496	732.772	658.724
Patientomkostninger	108.352	7.954	100.398
Totale omkostninger	████████	████████	████████

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at A1AT vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A1AT bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- A1AT bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem de to scenarier.

4.1 Leverandørs estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Leverandør antager et patientantal på 100 patienter jf. protokollen.(1) Leverandør antager også et øget patientoptag over tid, startende på 15 patienter i år 1 og sluttende på 85 patienter i år 5.

Tabel 7 viser leverandørs estimat af antal patienter årligt.

Tabel 7: Leverandørs estimat af antal nye patienter per år.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Human alfa-1-antitrypsin	15	25	45	65	85	0	0	0	0	0
Rygestop og KOL-behandling	85	75	55	35	15	100	100	100	100	100

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

I tiden fra protokollen blev godkendt og til vurderingsrapporten for merværdien for A1AT blev godkendt, blev patientpopulationsestimatet specificeret til 80 patienter fra 100 patienter. Derfor udarbejder Amgros sin egen budgetkonsekvensanalyse, med ændret markedsoptag, men med en patientpopulation på 80 patienter. Vurderingsrapporten beskriver derudover også, at der vil være 10 nye patienter per år.(2)

Derudover vurderer Amgros, at der ved en anbefaling vil ske et markedsoptag på 100% i år 3 af de patienter, der vurderes at være kandidater til behandlingen.

På baggrund af dette udfører Amgros egen budgetkonsekvensanalyse, hvor patientantallet ændres til 80 patienter der kandiderer til behandlingen og 10 nye patienter per år.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Leverandør har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, men har ekskluderet patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer leverandør, at anvendelse af A1AT vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK fra første år til år 5, ved anbefaling.

Leverandørs estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 8.

Tabel 8: Leverandørs hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til leverandørens analyse:

- Patienter, der vurderes at være kandidater til den pågældende indikation, er rettet til 80 patienter med 10 nye patienter per år jf. vurderingsrapporten (2), med 50 patienter i år 1
- Markedsoptaget er 100% fra år 3 og fremad

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af A1AT vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK fra første år til år 5, ved anbefaling, se tabel 9.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 78 mio. DKK i år 5.

Tabel 9: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved et markedsoptag på 100 %, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5 DISKUSSION

Behandling med A1AT i tillæg til rygestop og KOL-behandling er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med rygestop og KOL-behandling alene. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for A1AT.

Resultaterne i modellen er baseret på ens omkostninger for både lungetransplantationer og exacerbationer for patienter behandlet med A1AT og komparator. Disse omkostninger kan variere, hvis der viser sig at være større forskelle imellem de to behandlinger end antaget i denne analyse. Da lægemiddelomkostningerne for A1AT udgør ca. 95 % af meromkostningerne over 22 år, vil dette dog have en begrænset betydning for det samlede resultat af analysen. Meromkostningerne vil altså stadig vurderes at være ekstremt høje sammenlignet med komparator.

Amgros gør opmærksom på, at behandlingslængden for denne behandling er særlig vigtig for meromkostningerne. En kortere behandlingslængde vil reducere meromkostningerne, og en længere behandlingslængde vil øge meromkostningerne. Dette vil ikke påvirke budgetkonsekvenserne over 5 år. Amgros vurderer, at en lang behandlingslængde på 22 år er realistisk. Nogle patienter kan muligvis behandles i kortere tid, hvilket selvfølgelig vil reducere meromkostningerne for disse patienter.

Lungetransplantationer kan muligvis vise sig at blive udskudt for nogle patienter som modtager A1AT, grundet langsommere degradering af deres lungefunktion, hvilket vil udskyde omkostningerne forbundet med lungetransplantation, som er estimeret til at være ca. 500.000 DKK. Lungetransplantationen kan potentielt blive udskudt så længe, at patienterne ikke længere er kandidater til lungetransplantationen grundet alder. Manglende lungetransplantation vil resultere i en besparelse for A1AT patienter, men vil også have betydning for patientens livskvalitet. Dette er dog først et scenarie, der vil udspille sig efter 15-20 års behandling, og desuden vil meromkostningerne stadig vurderes at være ekstremt høje.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-human-alfa-1-antitrypsin-til-alvorlig-alfa-1-antitrypsinmangel-vers-11. :1–14.
2. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af human alfa-1- antitrypsin til behandling af alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel.
3. Place C, Wharf C, Telephone UK, Agency EM. Respreeza. 2016;44(0):1–3.
4. Rahaghi FF, Miravitlles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: A look at the evidence. Vol. 18, Respiratory Research. BioMed Central Ltd.; 2017.
5. P Ellis, K Holm, R Choate, D Mannino, R Stockley, R Sandhaus AT. Comparison of outcomes in augmentation naïve and augmented patients with alpha-1 antitrypsin deficiency related lung disease.

Bilag 3

Mails vedrørende vurderingen human alfa-1-antitrypsin fra CSL Behring og Grifols

Svar fra CSL Behring:

Hej Heidi,

Tack för utkastet av rapporten för kategorisering av kliniskt mervärde för Respreeza.

CSL Behring är positiva till att processen går framåt så att patienterna kan få tillgång till behandlingen så snart som möjligt! Vi noterar diskussionen i rapporten kring uppföljning och ser fram emot framtida samtal med er och Amgros om hur CSL Behring kan bidra till bästa uppföljning av behandlingens långsiktiga effekt och säkerhet hos danska patienter.

Genom vår pågående dialog kommer vi också att återkomma till er om vi skulle få kännedom om ny data som kan vara relevant för Medicinrådet.

Med vänlig hälsning,
Erik Ahlzén

Erik Ahlzén
Market Access Manager
Nordic region

CSL Behring AB
P.O. Box 712 | SE-182 17 DANDERYD | SWEDEN

Phone +46 (0)8 544 966 83 | erik.ahlzen@cslbehring.com
www.cslbehring.se

Please consider the environment before printing this email.

Svar fra Grifols:

GRIFOLS

Grifols Deutschland GmbH
Colmarer Str. 22
60528 Frankfurt am Main
Germany

Dr. Bettina Dreger
Senior Medical Affairs Manager Pneumology
EU/ROW
Tel: +49 69 650 593 331
Bettina.dreger@grifols.com

Heidi Møller Johnsen
Sundhedsvidenskabelig konsulent
cand.scient.med.

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø

Frankfurt, September 3, 2019

Dear Mrs. Heidi Johnsen,

Thank you for your participation in the dialogue regarding the assessment of the clinical value of human alpha-1-antitrypsin. We look forward to supporting your work in assessing the relevant clinical value.

In addition to your thorough assessment of the literature and available evidence used to assess the clinical value of therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD), we would like to draw your attention to a recently published study from Germany by Wilke et al. 2018. The study "Long-term Homecare Augmentation Program in Alpha-1-Antitrypsin Deficient Patients" is part of a long-standing experience with augmentation therapy in Germany. Please consider if these data will affect the assessment of the clinical value. Please find the publication attached.

We are also happy to inform you that further data will be available in the near future. We appreciate if you will consider these results in a future re-assessment of the clinical value. Following the ERS Congress ultimo September 2019, we expect to provide information to you about a study which compares evidence on mortality from different registries. In addition, we are supporting the European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO) to generate further data on AATD and augmentation therapy.

We are happy to answer any questions you may have at this stage.

Yours sincerely,



Dr. Bettina Dreger
Senior Medical Affairs Manager Pneumology EU/ROW
Grifols Deutschland GmbH

Medicinrådets vurdering af human alfa-1- antitrypsin til behandling af alvorlig alfa-1- antitrypsinmangel

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. august 2019
Ikrafttrædelsesdato	28. august 2019
Dokumentnummer	56842
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. august 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion	3
3	Forkortelser	5
4	Formål	6
5	Baggrund	6
5.1	Nuværende behandling	7
5.2	Human alfa-1-antitrypsin	7
6	Metode	7
7	Litteratursøgning	8
8	Databehandling	8
9	Lægemidlets værdi	9
9.1	Konklusion på det kliniske spørgsmål	9
9.1.1	Gennemgang af studier	10
9.1.2	Resultater og vurdering	11
9.1.3	Evidensens kvalitet	15
10	Andre overvejelser	16
10.1	Vurdering af behandlingseffekt i forhold til sværhedsgrad af emfysem ved behandlingsstart	16
10.2	Forslag til systematisk indsamling af data ved anvendelse af behandlingen	16
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau	17
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau	17
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	17
14	Referencer	18
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	22
16	Versionslog	23
17	Bilag 1: Søgeprotokol	24
18	Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse	27
19	Bilag 3: Liste over inkluderede studier	28
20	Bilag 4: Baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier	34
21	Bilag 5: Metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier	37
21.1	Forest-plots fra metaanalyse	37
22	Bilag 6: GRADE evidensvurdering	39
22.1	<i>Risk of Bias</i> vurdering	39
22.2	Evidensprofil - GRADE	42
23	Bilag 7: Resultater fra observationsstudier	44

1 Lægemiddelinformationer

Handelsnavn og firma (produkter med markedsføringstilladelse i Danmark)	Respreeza, CSL Behring Prolastina, Grifols
Generisk navn	Human alfa-1-antitrypsin
ATC-kode	B02AB02
Virkningsmekanisme	Human alfa-1-antitrypsin udvundet fra humant plasma gives for at øge plasmakoncentrationen af alfa-1-antitrypsin hos patienter med svær alfa-1-antitrypsinmangel med henblik på at forhale udviklingen af emfysem.
Administration/dosis	60 mg/kg legemsvægt én gang ugentligt ved intravenøs infusion.
EMA-indikation	<p>Respreeza: Respreeza er indiceret til vedligeholdelsesbehandling med henblik på at forhale progression af emfysem hos voksne med dokumenteret alvorlig alfa-1-proteinasehæmmersmangel (f.eks. genotyperne PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Patienten skal være i optimal farmakologisk og ikkefarmakologisk behandling og udvise tegn på progredierende lungesygdom (f.eks. lavere forceret eksspirationsvolumen pr. sekund (FEV₁) end forventet, forringet gangkapacitet eller et øget antal eksacerbationer) ifølge evaluering af en læge, der har erfaring i behandling af alfa-1-proteinasehæmmersmangel.</p> <p>Prolastina: Prolastina er indiceret til langvarig supplerende behandling til patienter med alfa-1-proteinaseinhibitormangel (fænotyper PiZZ, PiZ(null), Pi (null,null) og PiSZ) inden for grænsen for moderat obstruktiv lungfunktion (FEV₁ 35-60 %) og vurderingen af den kliniske tilstand (funktionsnedsættelsen).</p>

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at behandling med human A1AT sammenlignet med placebo samlet set har en merværdi af ukendt størrelse. Evidensens kvalitet er moderat.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

A1AT:	Alfa-1-antitrypsin
CI:	Konfidensinterval
CT:	<i>Computed Tomography</i>
D _{LCO} :	<i>Carbon monoxide diffusing capacity</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
FEV ₁ :	Forceret ekspiratorisk volume i 1 sekund
FVC:	Forceret vitalkapacitet
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ISWT:	<i>Incremental shuttle walk test</i>
KOL:	Kronisk obstruktiv lungesygdom
MD:	<i>Mean difference</i> , gennemsnitlig forskel
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
SGRQ:	<i>St. George's respiratory questionnaire</i>
TEAE:	<i>Treatment emergent adverse event</i>
6MWT:	6-minutters gangtest

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af human alfa-1-antitrypsin (herefter A1AT) til patienter med svær A1AT-mangel er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til placebo (komparator).

Medicinrådet besluttede den 30. januar 2019 fremgangsmåden for denne vurdering af human A1AT til patienter med alvorlig A1AT-mangel. Den samlede evidens fra kliniske studier, hvor humant alfa-1-antitrypsin er sammenlignet med placebo, skal ligge til grund for vurdering af behandlingen, idet indholdsstoffet er det samme, og fagudvalget ønsker størst muligt datagrundlag. Den kliniske vurdering, det vil sige kategoriseringen af lægemidlets værdi, vil således være gældende for alle produkter med indholdsstoffet human alfa-1-antitrypsin. Medicinrådet har taget vurderingen op af egen drift.

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om human A1AT kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

A1AT, også kaldet alfa-1-proteinasehæmmer, er et protein, der dannes i leveren og transporteres til lungerne, hvor det udøver sin funktion. Ved betændelsesreaktioner i lungerne aktiveres neutrofile granulocytter. Disse frigiver et enzym kaldet neutrofil elastase, som kan nedbryde proteiner [1]. Funktionen af neutrofil elastase er at nedbryde betændelsesvæv. A1AT inaktiverer neutrofil elastase, men hos personer med A1AT-mangel fører manglende regulering til nedbrydning af lungevævet. Derved dannes store luftrum, som ikke tømmes ved udånding, også kaldet emfysem. Emfysem kan påvises radiologisk vha. røntgen eller CT (computed tomografi) af lungerne, og gentagne CT-scanninger kan anvendes til at følge udviklingen af emfysem i form af tab af lungevæv (faldende lungedensitet) [2–6]. Et A1AT-niveau på mindst 25-30 % af det normale er nødvendig for en normal beskyttelse af lungevævet [1]. I nogle tilfælde kan A1AT-mangel føre til levercirrose hos spædbørn og voksne som følge af ophobning af defekt protein i levercellerne. Der er ingen dokumenteret effekt af substitutionsbehandling med human A1AT på udviklingen af leversygdom.

A1AT-mangel diagnosticeres ved måling af niveauet af A1AT-protein i blodet. De fleste (men ikke alle) patienter med emfysem udvikler kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). KOL diagnosticeres ved undersøgelse af lungefunktionen. Udvikling af KOL ses specielt hos rygere, som kan udvikle emfysem i en tidlig alder (ca. 40-årsalderen). Disse patienter har en markant nedsat livslængde i forhold til den øvrige befolkning [7–9]. Ved svær emfysemudvikling har patienter en øget risiko for eksacerbationer (akut sygdomsforværring), hyppige indlæggelser og kan ved meget svær sygdom have behov for konstant iltbehandling.

A1AT-mangel er en arvelig sygdom, hvor symptomer oftest ses hos patienter, hvor begge gener er involverede (recessiv arvelig sygdom) [1]. Produktionen af A1AT kontrolleres af et genpar på kromosom 14. A1AT er en del af proteinasehæmmeret, og initialerne Pi bruges derfor til at beskrive de enkelte genotyper. Den normale allel kaldes M, og de vigtigste mutationer kaldes S og Z. En person med én normal allel og én allel med en Z-mutation benævnes således PiMZ. Sværhedsgraden af A1AT-mangel og dermed risikoen for at udvikle emfysem afhænger af genotypen (se tabel 1) [10].

Tabel 1. Genotyper og risiko for udvikling af emfysem

Genotype	Serum-A1AT	Risiko for emfysem
PiMM	Normal	Ingen
PiMZ, PiSZ	Let nedsat	Ingen til let øget
PiZZ	Meget nedsat	Meget øget

Incidensen i Danmark er ca. 1 pr. 1.600 nyfødte, svarende til at der fødes ca. 40 børn med alvorlig A1AT-mangel (PiZZ) om året [1,10]. Få af disse patienter, specielt rygere, vil udvikle lungesygdom, mens ca. 10 % vil udvikle levercirrose [11]. Udvikling af lungeemfysem/KOL i tidlig alder eller leversygdom uden kendt årsag bør vække mistanke om A1AT-mangel og føre til bestemmelse af A1AT-niveau i blodet. Ansvarlige for det danske A1AT-register estimerer, at cirka 80 patienter aktuelt er kandidater til behandling med A1AT, og cirka 10 nye patienter kommer til om året.

5.1 Nuværende behandling

Retningslinjer for behandling af A1AT-mangel hos emfysepatienter i Danmark omfatter ingen behandlinger, som kan påvirke udviklingen af emfysem [12]. Behandlingsmålet er derfor symptomlindring, dvs. at lindre åndenød og nedsætte risikoen for forværringer (eksacerbationer). Den centrale behandling er rygestop hos patienter, som er rygere. Den medicinske behandling følger retningslinjerne for behandling af KOL og består primært af inhalationspræparater i form af bronkieudvidende midler og eventuelt kortikosteroider [13,14].

I senere stadier af sygdommen har patienter typisk behov for iltbehandling og kan i sidste ende være kandidater til lungetransplantation eller operation, hvor lungevolumen reduceres.

5.2 Human alfa-1-antitrypsin

Human A1AT udvindes af humant plasma og gives for at øge koncentrationen af A1AT hos patienter med mangel på dette protein. Målet med behandlingen er at reducere udviklingen af emfysem ved at genetablere den beskyttende effekt af A1AT.

Den anbefalede dosis er 60 mg/kg legemsvægt én gang ugentligt som intravenøs infusion [15].

Der findes to produkter, som er godkendt til markedsføring i Danmark, Prolastina og Respreeza. Begge produkter indeholder human A1AT, og markedsføringstilladelse er udstedt i hhv. 2006 og 2016. Ingen af produkterne er aktuelt markedsført i Danmark og kan derfor kun anvendes efter udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Der findes andre produkter med markedsføringstilladelse i andre lande.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Vurderingen af human A1AT er foretaget på Medicinrådets eget initiativ, og al litteratursøgning og databehandling er derfor foretaget af Medicinrådets sekretariat i samarbejde med fagudvalget.

Datagrundlaget for denne vurdering udgøres af randomiserede kontrollerede studier samt observationsstudier. Lægemidlets værdi er kategoriseret på baggrund af randomiserede undersøgelser, mens en opsummering af resultater fra observationsstudier er anvendt til om muligt at belyse behandlingens langsigtede effekt.

Fra evidens til kategori. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen vægter de kritiske højst, de vigtige næsthøjst og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecifiserede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Screening af artikler ud fra titel og abstract blev foretaget jf. det kliniske spørgsmål som beskrevet i protokollen. Screening er foretaget uafhængigt af to personer fra sekretariatets projektgruppe. Ved tvivlsspørgsmål blev fagudvalget involveret. Søgeprotokol og flowdiagram for litteraturudvælgelsen fremgår af bilag 1 og 2. En samlet oversigt over inkluderede studier fremgår af bilag 3.

Tre randomiserede kontrollerede studier, som sammenligner A1AT med placebo, blev inkluderet [2–4]. Herudover blev 32 supplerende publikationer af studier med forskellige studiedesigns inkluderet. Syv randomiserede studier har sammenlignet A1AT med en aktiv komparator (bioekvivalens, anden dosering eller administrationsinterval af A1AT samt open label extension af RAPID-studiet) [16–22], mens syv observationsstudier har sammenlignet A1AT med ingen behandling [23–29]. To observationsstudier rapporterer sygdomsudvikling for patienter i A1AT-behandling [30,31], mens 16 studier beskriver sygdomsudvikling for ubehandlede patienter (naturhistorie) [32–47]. De inkluderede observationsstudier udgøres hovedsageligt af registerdata fra forskellige landes A1AT-registre. Der indgår bl.a. studier fra det amerikanske *National Heart, Lung, and Blood Institute* register, det tyske *Deutsches Alpha 1 Antitrypsin Register* (AATDR) og det spanske *Registro Español de Pacientes con Déficit Alfa-1 Antitripsina* (REDAAT)-register, som alle er lande, hvor A1AT-behandling er tilgængelig. Der indgår også studier fra lande, hvor der ikke er tradition for at behandle patienterne med A1AT, det er bl.a. det britiske *Antitrypsin Deficiency Assessment and Programme for Treatment* (ADAPT)-register, det svenske *Swedish national AAT deficiency register* og det danske register for patienter med A1AT-mangel.

8 Databehandling

Metaanalyse af resultater fra randomiserede studier

Data for metaanalysen blev ekstraheret fra tre studier: Chapman 2015, Dirksen 1999 og Dirksen 2009 [2–4]. Ud af de syv effektmål defineret i protokollen blev fire effektmål (livskvalitet, progression af emfysem, ændring i FEV₁ fra baseline og ændring i D_{LCO} fra baseline) metaanalyseret i softwaren RevMan 5.3. RevMan 5.3 er desuden anvendt til at beregne konfidensintervallet for effektmålet funktionskapacitet i studiet Chapman 2015. Der er ikke foretaget en metaanalyse af effektmålene dødelighed og bivirkninger.

For effektmålene livskvalitet, FEV₁ og DLCO er resultatet af analysen beregnet som *standardized mean difference* som følge af forskelle i måleenheder og/eller opfølgningstid. Omregning til *mean difference* er foretaget som beskrevet i bilag 5. For alle effektmål er anvendt en fixed-effekt metaanalyse.

Brug af observationsstudier

På grund af studiernes forskelligartede design er der ikke foretaget en metaanalyse af resultaterne fra de fundne observationsstudier. En kort beskrivelse af resultaterne fra observationsstudierne fremgår sidst i resultatafsnittet. Et samlet overblik over resultater fra observationsstudierne fremgår af bilag 7.

Vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for de tre randomiserede studier er vurderet vha. GRADE (se bilag 6).

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion på det kliniske spørgsmål

Hvad er værdien af human alfa-1-antitrypsin til patienter med svær alfa-1-antitrypsinmangel?

Fagudvalget finder, at behandling med human A1AT sammenlignet med placebo samlet set har en merværdi af ukendt størrelse.

Tabel 2: Oversigt over effektestimater samt kategoriseringen af lægemidlets værdi.

Effektmål		Vigtighed	Forskel i absolutte tal			Foreløbig værdi
			Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel efter 5 år	Justeret mindste klinisk relevant forskel efter 5 år	Forskel, MD (95 % CI)	
Dødelighed og transplantation		Kritisk	<i>Ikke relevant</i>	<i>Ikke relevant</i>	<i>Intet estimat</i>	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet (to studier) (SGRQ)		Kritisk	4 point	2 point	$\Delta/2$ år: -0,68 (-3,5; 2,0)	Kan ikke kategoriseres
Funktionskapacitet (et studie) (ISWT)		Kritisk	48 meter	24 meter	$\Delta/2$ år: -5,3 (-40,8; 30,2)	Kan ikke kategoriseres
Progression af emfysem (tre studier) (PD15)		Kritisk	2,89 g/L	1,45 g/L (0,29 g/L over 1 år)*	$\Delta/\text{år}$: 0,84 (0,34; 1,33)	Merværdi af ukendt størrelse
Lungefunktion (tre studier)	FEV ₁	Vigtigt	100 mL	50 mL	$\Delta/\text{år}$ -11 (-24,3; 3,16)	Kan ikke kategoriseres
	D _{LCO}	Vigtigt	2,2 mL/min/mmHg	1,1 mL/min/mmHg	$\Delta/\text{år}$ -0,035 (-0,11; 0,04)	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger (andel pt. med gr. 3-4)		Vigtigt	5 %-point	2,5 %-point	<i>Intet estimat</i>	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi: Merværdi af ukendt størrelse						
Kvalitet af den samlede evidens: Moderat						
<p>Alle prædefinerede effektmål (fraset dødelighed og transplantation) er kontinuerte, og relative effektestimater er derfor ikke anvendt i kategoriseringen.</p> <p>De mindste klinisk relevante forskelle var i protokollen fastsat ud fra en femårig tidshorizont. Estimaterne er opgjort som ændring pr. år ($\Delta/\text{år}$) eller pr. to år ($\Delta/2$ år).</p> <p>*Effekten af behandlingen på progression af emfysem er sammenholdt med den justerede mindste klinisk relevante forskel pr. år svarende til lineært fald [48] [ref. McElvaney].</p>						

9.1.1 Gennemgang af studier

Af tabel 3 fremgår studiekaraktistika og beskrivelse af studiepopulation for de tre randomiserede placebokontrollerede studier, som ligger til grund for kategoriseringen af lægemidlets værdi. Studiebemærkninger af inkluderede observationsstudier findes i bilag 3.

Tabel 3. studiekarakteristika og inklusionskriterier for randomiserede kontrollerede studier

Forfatter, årstal	Studiedesign	Inklusionskriterier
Chapman et al. 2015 [4]	Dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret studie. 180 patienter randomiseret til placebo (n = 87) eller A1AT (n = 93) 60 mg/kg/uge. Opfølgningstid: 24 måneder. Effekt mål: Årlig reduktion i lungedensitet (primært), eksacerbationer (antal, varighed, alvorlighed), FEV ₁ , diffusionskapacitet, opnået serum A1AT, ISWT og livskvalitet (SGRQ)	- Alder 18-65 år - Påvist emfysem - A1AT konc. < 11 µM - FEV ₁ 35 %-70 % af forventet værdi - Rygeophør minimum 6 måneder før studiestart
Dirksen et al. 2009 [2]	Dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret studie. 77 patienter randomiseret til placebo (2 % albumin) (n = 39) eller A1AT (n = 35) 60 mg/kg/uge. Opfølgningstid: 24 måneder. Effekt mål: Årlig reduktion i lungedensitet (primært), eksacerbationer (antal, varighed, alvorlighed), FEV ₁ , diffusionskapacitet, livskvalitet (SGRQ)	- Påvist emfysem - A1AT konc. < 11 µM - PiZZ fænotype - Mindst 1 eksacerbation indenfor 2 år - FEV ₁ 25 %-80 % af forventet værdi - Rygeophør minimum 6 måneder før studiestart
Dirksen et al. 1999 [3]	Dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret studie. 56 patienter randomiseret til placebo (albumin 625 mg/kg) hver 4. uge eller A1AT 250 mg/kg hver 4. uge. Opfølgningstid: Mindst 3 år. Effekt mål: FEV ₁ (patientadministreret daglig lungefunktionsmåling, primært endepunkt), årlig reduktion i lungedensitet, diffusionskapacitet	- PiZZ fænotype - FEV ₁ 30 %-80 % af forventet værdi - Rygeophør minimum 6 måneder før studiestart

Baselinekarakteristika for patienterne fremgår af bilag 4. Fagudvalget vurderer, at de inkluderede patienter i studierne matcher den præspecificerede population, jf. protokollen. Behandlingsgrupperne i alle tre studier er balancerede, og populationerne er tilstrækkeligt sammenlignelige med danske patienter med svær A1AT-mangel. Resultaterne fra studierne kan dermed anvendes til vurdering af behandlingen.

9.1.2 Resultater og vurdering

Det kliniske spørgsmål, som besvares i denne vurdering er: *Hvad er værdien af human alfa-1-antitrypsin sammenlignet med gældende standardbehandling til emfysempatienter med alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel?*

Resultater og vurdering af metaanalysen af de effekt mål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. De enkelte estimater fra studierne fremgår af forest plots i bilag 5. Resultater for studier, som har sammenlignet forskellige doser eller produkter med A1AT samt en samlet konklusion på fund i observationsstudierne, er tilføjet efter beskrivelsen af resultater fra de placebokontrollerede studier.

Der findes flere publicerede metaanalyser af de tre randomiserede placebokontrollerede studier. De overordnede resultater og konklusioner vedr. dokumentationen af effekt af behandlingen stemmer overvejende overens med resultaterne præsenteret i denne rapport [49,50].

Resultater fra placebokontrollerede studier (metaanalyse)

Dødelighed og transplantation (kritisk)

Det væsentligste mål med behandling af A1AT-mangel er at nedsætte risikoen for tidlig død. Da lungetransplantation er en livsforlængende behandling for patienter, som forventeligt ville dø inden for en relativt kort tidsperiode uden transplantation, ønsker fagudvalget at vurdere effekten på det sammensatte effektmål dødelighed og transplantation. Effektmålet betragtes som kritisk for vurderingen, på trods af begrænset mulighed for at dokumentere forskelle i kliniske studiers relativt korte opfølgningstid.

Hændelsesraterne for død og transplantation er som forventet ikke tilstrækkelige til at udføre en analyse af forskelle mellem intervention og komparator. Chapman et al., 2015, rapporterer tre dødsfald og én lungetransplantation i placebogruppen mod ét dødsfald og én lungetransplantation i interventionsgruppen [4]. I Dirksen et al., 2009, rapporteres én lungetransplantation i hver gruppe og ingen dødsfald, mens Dirksen et al., 1999, ikke rapporterer om dødsfald eller transplantation [2,3]. Resultaterne er i overensstemmelse med fagudvalgets forventning om, at modne data for dette effektmål ikke kan opnås med de relativt få patienter i de randomiserede studiers relativt korte opfølgningstid som angivet i protokollen. Værdien af A1AT på dødsfald og transplantation kan dermed ikke kategoriseres.

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet påvirkes i tiltagende grad hos patienter med alvorlig A1AT-mangel som en konsekvens af de følgesygdomme (f.eks. leversygdom og lungesygdom), som kan opstå. Fagudvalget anser livskvalitet som et kritisk effektmål. *The St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) er et valideret spørgeskema til måling af livskvalitet hos patienter med respiratoriske sygdomme, herunder A1AT-mangel. En højere score indikerer dårligere livskvalitet. Fagudvalget vurderede i protokollen, at en gennemsnitlig forskel på 4 point (2 point justeret) i samlet SGRQ-score mellem grupperne, svarende til den mindste klinisk relevante forskel, skal være opnået indenfor 5 års behandling for at være klinisk relevant. I protokollen bemærkede fagudvalget, at livskvalitetsmålinger er forbundet med stor varians, og da sygdommen udvikler sig over adskillige år, er det ikke forventeligt, at en betydende andel af patienter i studierne vil opleve en ændring på 4 point i løbet af den relativt korte opfølgningstid i studierne.

Chapman et al., 2015, og Dirksen et al., 2009, rapporterer resultater for livskvalitet målt som ændring fra baseline i SGRQ [2,4]. En metaanalyse af resultaterne fra disse studier viser en absolut forskel i ændring i SGRQ totalscore fra baseline på -0,68 (-3,52; 2,04).

Der er ikke påvist en signifikant forskel mellem grupperne inden for studiernes opfølgningstid på 2-2,5 år. Der er derfor ikke grundlag for at antage, at den mindste klinisk relevante forskel ville være opnået, hvis patienterne var fulgt i fem år, som ønsket i protokollen. Værdien af A1AT-behandling på effektmålet livskvalitet kan derfor ikke kategoriseres.

Funktionskapacitet (kritisk)

Incremental Shuttle Walking Test (ISWT) er en valideret, reproducerbar gangtest. Baseret på den tilgængelige evidens har fagudvalget fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 48 meter (24 meter justeret), som skal være opnået over en femårig periode.

Funktionskapacitet rapporteres i studiet af Chapman et al., 2015, i form af ISWT [4]. Her rapporteres en forskel (*least square mean difference* korrigeret for land, behandlingsgruppe og baselineværdier) mellem grupperne på -13,09 meter ($p = 0,48$). En ikkejusteret sammenligning mellem grupperne giver en forskel på 5,3 (-41;30). Ingen af de øvrige studier rapporterer data for funktionskapacitet.

Der er ikke påvist en signifikant forskel mellem grupperne inden for studiets opfølgningstid på 2 år. Der er derfor ikke grundlag for at antage, at den mindste klinisk relevante forskel ville være opnået, hvis patienterne var fulgt i fem år, som ønsket i protokollen. Værdien af A1AT-behandling på effektmålet funktionskapacitet målt ved ISWT kan derfor ikke kategoriseres.

Progression af emfysem (kritisk)

Progression af emfysem er det mest direkte mål for udviklingen af emfysem og opgøres som fald i lungedensitet (g/L). Lungedensiteten kan måles radiologisk ved CT-scanning. Et systematisk review og metaanalyse har undersøgt sammenhængen mellem lungedensitet målt ved CT og mere gængse kliniske mål for lungefunktion. Studiet fandt en signifikant korrelation mellem lungedensitet målt ved CT og parametrene FEV₁, FEV₁/FVC, diffusionskapacitet (D_{LCO}), livskvalitet målt ved SGRQ, mortalitet og eksacerbationsrate [51]. Et studie har undersøgt sensitiviteten af lungedensitet målt ved CT som markør for progression af emfysem og fandt, at lungedensitet ved CT er cirka 2,5 gange mere følsomt end FEV₁ og D_{LCO} [52]. Lungedensitet er derfor også anvendt som primært effektmål i to af de randomiserede studier af A1AT [2,4]. Fagudvalget vurderer, at lungedensitet er et kritisk effektmål til vurdering af, hvorvidt behandling med A1AT kan forhale udviklingen af emfysem hos patienter med svær A1AT-mangel. Den mindste klinisk relevante forskel over en femårig periode er fastsat til 2,89 g/L (justeret 1,45 g/L).

Progression af emfysem er rapporteret i alle tre studier i form af PD15 ved TLC (total lung capacity) [2–4]. Metaanalysen af de tre studier viser et reduceret tab af lungedensitet på 0,84 (0,34;1,33) g/L/år ved behandling med A1AT. Dette svarer til en relativ reduktion i progression af emfysem på 37 % (tabet blandt ubehandlede patienter er cirka 2,28 g/L/år). Nederste grænse for 95 % konfidensintervallet er 0,34 g/L/år svarende til en reduktion på 15 % (= 0,34/2,28). Den justerede mindste klinisk relevante forskel er sat til 1,45 g/L over 5 år, hvilket svarer til 0,29 g/L/år eller 13 %, under antagelse af at tab af lungedensitet sker lineært inden for opfølgningstiden. Denne antagelse understøttes af en dokumenteret vedvarende og lineær reduktion i udviklingen af emfysem målt ved lungedensitet over 4 år i RAPID open label extension studiet [48]. Under denne antagelse er den nedre grænse i konfidensintervallet højere end den justerede mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer derfor, at behandling med A1AT har en merværdi af ukendt størrelse på effektmålet progression af emfysem.

Lungefunktion

Mål for lungefunktion er generelt behæftet med en vis variation, som betyder, at en kontrolleret undersøgelse vil kræve et stort antal forsøgsparticipanter for at kunne bekræfte en eventuel behandlingseffekt. Fagudvalget ønsker at basere vurderingen af lungefunktion på FEV₁ og diffusionskapacitet (D_{LCO}).

FEV₁: FEV₁ er et afledt mål for lungesygdom ved emfysem. Det er ikke direkte relateret til emfysem, som særligt påvirker alveolerne, men er i højere grad et udtryk for obstruktion i bronkierne. FEV₁ er udtryk for, hvor mange milliliter luft patienten forceret kan udånde på det første sekund af en udånding. En FEV₁ under 80 % af den forventede normalværdi betragtes som nedsat. Fagudvalget har fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 100 mL (50 mL justeret).

Effekten på lungefunktion målt ved årlig ændring i FEV₁ rapporteres i alle tre studier. Data fra Dirksen et al. 1999 og 2009 er opgjort som ændring i FEV₁ målt i mL/år [2,3]. I studiet af Chapman et al., 2015, opgøres ændring i FEV₁ i % af forventet normalværdi. Forventet normalværdi for FEV₁ er udtryk for patientens lungefunktion i forhold til den værdi, man ville forvente som følge af patientens alder, køn, højde og race. En FEV₁ på < 80 % af forventet normalværdi betragtes som signifikant nedsat.

Metaanalysen for ændring i FEV₁ viser en *standardized mean difference* på -0,17 (-0,39; 0,05), svarende til en forskel mellem grupperne på -11 (-24,3; 3,2) mL/år.

D_{LCO}: Lungediffusionskapacitet er udtryk for, hvor effektiv udvekslingen af ilt og CO₂ i alveolerne er. Det er således et mere direkte mål for graden af emfysem end FEV₁. Fagudvalget har fastsat den mindste klinisk relevant forskel for D_{LCO} til 1,1 mL/min/mmHg (0,55 mL/min/mmHg justeret).

Effekten på D_{LCO} er rapporteret i alle tre studier [2–4]. En metaanalyse af forskelle mellem grupperne viser en *standardized mean difference* på -0,11 (-0,33; 0,11) svarende til en forskel i årlig ændring på -0,035 (-0,105; 0,035) mL/min/mmHg.

Der er ikke påvist en signifikant forskel mellem grupperne inden for studierne opfølgningstid på 2–2,5 år på hverken FEV₁ eller D_{LCO}. Der er derfor ikke grundlag for at antage, at den mindste klinisk relevante forskel ville være opnået, hvis patienterne var fulgt i fem år, som ønsket i protokollen. Værdien af A1AT-behandling på effektmålet lungefunktion kan derfor ikke kategoriseres.

Bivirkninger

Bivirkninger kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling. Da behandlingen er livslang, accepteres kun en mindre forskel i forekomsten af alvorlige uønskede hændelser (SAE). Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point (2,5 %-point justeret) i andelen af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser, er klinisk relevant.

I studiet af Dirksen et al., 1999, rapporteres ingen forekomst af SAE i hverken interventions- eller placebogruppen [3]. I Dirksen et al., 2009, rapporteres en forekomst af SAE hos 26,3 % af patienterne i A1AT-gruppen mod 46,2 % i placebogruppen [2]. I Chapman et al., 2015, er alvorlige uønskede hændelser rapporteret i form af *serious treatment emergent adverse events* (TEAE), som forekom hos 30 % af patienterne i A1AT-gruppen og 32 % af patienterne i placebogruppen [4]. SAE omfatter enhver uønsket hændelse, som resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold. For SAE er der ikke foretaget en vurdering af, om hændelsen er relateret til behandlingen eller ej. Alvorlige TEAE omfatter SAE, som ikke var til stede før den påbegyndte behandling, eller SAE som var til stede før og som forværres (i frekvens eller intensitet) under behandlingen.

Der er ikke foretaget en metaanalyse af ovenstående resultater, idet opgørelserne vurderes at være for forskelligartede. Fagudvalget bemærker, at behandling med A1AT ikke synes at medføre et øget antal alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med placebo.

Resumé: Fagudvalget fandt, at *samlet værdi ikke kan kategoriseres* vedrørende effektmålene/parametrene dødelighed, livskvalitet, funktionskapacitet og lungefunktion, men fandt *merværdi af ukendt størrelse* for parameteren progression af emfysem.

Resultater fra studier med aktiv komparator (A1AT versus A1AT)

I fem bioækvivalensstudier blev forskellige produkter med indholdsstoffet human A1AT sammenlignet med hinanden. I alle studier konkluderes, at produkterne er bioekvivalente og/eller non-inferiøre ift. hinanden [18–22]. Resultaterne understøtter fagudvalgets vurdering af, at alle de registrerede produkter med human A1AT kan betragtes som ligestående, hvad angår effekt og sikkerhed.

Studiet af McElvaney et al., 2017, er et ublindt studie hvor patienter fra placeboarmen i RAPID-studiet (Chapman et al., 2015) opstartes i aktiv behandling. Effekten af A1AT sammenlignes mellem den oprindelige A1AT-behandlede gruppe (behandlet i sammenlagt 4 år) og den tidligere placebogruppe

(behandlet i 2 år). Studiet konkluderer, at det reducerede fald i lungedensitet ses i begge grupper, og at den tidligere placebo-gruppe ikke genvinder den lungedensitet, som er tabt under placebo-behandling [17].

Ét overkrydsningsstudie har sammenlignet A1AT 60 mg/kg/uge med A1AT 120 mg/kg/uge og finder, at en dosis på 120 mg/kg/uge er lige så veltolereret og sikkert som 60 mg/kg/uge og medfører en koncentration i serum inden næste dosis (dalværdi), som falder indenfor normalområdet for normale personer uden alvorlig A1AT-mangel [16].

Resultater fra observationsstudier

Observationsstudier er inkluderet med henblik på at kunne belyse langtidseffekterne ved behandling med A1AT, særligt på overlevelse.

To observationsstudier har opgjort mortaliteten blandt behandlede og ubehandlede patienter retrospektivt. Et amerikansk registerstudie rapporterede en signifikant risikoreduktion af mortaliteten som følge af behandling blandt 1.048 patienter med en opfølgningstid mellem 3,5-7 år. Den mest markante observerede forskel var blandt patienterne med FEV₁ på 35-49 % af forventet ved baseline [23]. Et spansk registerstudie, REDAAT, rapporterede dødelighed blandt 117 patienter og fandt ingen forskel mellem grupperne (10 % blandt behandlede patienter, 9 % blandt ubehandlede patienter med gennemsnitlig opfølgning på hhv. 5,4 og 4,2 år) [28].

Med fokus på de observationsstudier som har sammenlignet behandlede og ubehandlede patienter, finder fagudvalget overordnet at patienter som behandles med A1AT klarer sig bedre på flere af de prædefinerede effektmål. Den komparative evidens er foruden mortalitet begrænset til FEV₁. Flere studier viser et mindre tab af FEV₁ over tid hos patienter behandlet med A1AT sammenlignet med ubehandlede patienter [23,25,27,29]. Effekten synes mest markant blandt patienter med moderat nedsat FEV₁ ved baseline (cirka 30 % - 65 %), svarende til populationen defineret i protokollen for vurderingen af A1AT. I flere af studierne observeres en tendens til et øget tab af FEV₁ blandt patienter med let nedsat FEV₁ (> 65 % af forventet) ved behandling [23,25,27,29]. Tre af studierne finder ingen signifikant forskel i tab af FEV₁ for patienter med svært nedsat FEV₁ (< 30 % af forventet). Det bemærkes, at disse patientgrupper generelt er små [23,24,27].

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 FEV₁ blandt patienterne i en række af de studier, som har sammenlignet behandlede og ubehandlede patienter [23,25,28]. Resultaterne fra observationsstudierne er derfor ikke tillagt betydende vægt i denne vurdering af A1AT. Data fra inkluderede observationsstudier fremgår af bilag 7.

Patientkarakteristika fremgår af bilag 4.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 6.

10 Andre overvejelser

10.1 Vurdering af behandlingseffekt i forhold til sværhedsgrad af emfysem ved behandlingsstart

Fagudvalget har ønsket at vurdere, hvorvidt sværhedsgraden af emfysem og eventuelt andre faktorer som lungefunktion og rygning ved behandlingsstart har betydning for behandlingseffekten, og om der på den baggrund kan opstilles specifikke kriterier for opstart og eventuelt seponering af behandling.

Fagudvalget har ikke fundet grundlag for at opstille kriterier for opstart af behandling ud over det, som er repræsenteret i de randomiserede kontrollerede studier. Patienten skal derfor opfylde følgende kriterier:

- Påvist emfysem
- A1AT-konc. < 11 μ M
- FEV₁ 35 %-70 % af forventet
- rygeophør minimum 6 måneder før behandlingsstart

Progredierende emfysem betragtes som påvist, når CT-skanning har dokumenteret emfysem og samtidig fundet nedsat lungefunktion målt ved FEV₁ 35-70%.

Fagudvalget foreslår, at behandling seponeres ved genoptaget rygning. Andre anledninger til seponering bør være SAE, lungetransplantation og evt. dårlig almen tilstand. Fortsat behandling revurderes hvert tredje år ved hjælp af CT-skanning og lungefunktion. Behandlingen seponeres ved manglende effekt.

10.2 Forslag til systematisk indsamling af data ved anvendelse af behandlingen

På grund af den korte opfølgningstid og sparsomme datagrundlag for vurdering af effekten af A1AT foreslår fagudvalget at en ibrugtagning af behandlingen i givet fald bør ske med følgende krav om systematisk indsamling af data:

Årlig registrering af

- FEV₁
- FVC
- DLCO
- SGRQ eller COPD Assessment Test (CAT score)
- 6-minutters gangstest
- Rygestatus og CO (kulilte i udåndingsluft)
- Antal eksacerbationer det seneste år
- MRC (*Medical Research Councils* åndenødskala)
- Adhærence til behandlingen
- Evt. død og transplantation

Registrering hver andet år af:

- Total lungekapacitet (TLC)
- Residualvolumen (RV)

Ovenstående bør opgøres årligt.

Registrering hvert 2.-3. år af:

- Lungedensitet (PD15) målt ved CT-skanning

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget finder, at behandling med human A1AT sammenlignet med placebo samlet set har en merværdi af ukendt størrelse. Evidensens kvalitet er moderat.

Registerstudier viser, at personer med alvorlig A1AT-mangel har høj risiko for lungeemfysem med tidlig død og/eller lungetransplantation i 45-50 årsalderen, især hvis de ryger [7-9]. I protokollen har fagudvalget beskrevet udfordringer ved vurdering af A1AT-behandling som følge af at alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel er en langsomt-progredierende sygdom. En effekt på patientnære endepunkter som mortalitet og funktionsniveau i form af livskvalitet, gangdistance og lungefunktion er som ventet ikke påvist i de randomiserede kliniske studier med en opfølgningstid på 2-3 år. Fagudvalget har i vurderingen lagt vægt på, at studierne dokumenterer, at behandling med A1AT medfører en reduktion i udviklingen af emfysem i form af et reduceret tab af lungedensitet af klinisk betydning over en femårig tidshorizont.

Graden af lungeemfysem, dvs. mængden af lungevæv i et individ, kan måles direkte ved CT som lungedensitet (g/L). De fleste patienter med emfysem som følge af svær A1AT-mangel dør af deres lungesygdom, og flere undersøgelser har vist, at lungetætheden er korreleret til dødelighed [5,6,53,54]. En analyse af det britiske A1AT-register (ADAPT) har vist, at korrelationen til død er stærkere for lungedensitet end for FEV₁ [54]. Idet graden af emfysem er korreleret til dødelighed, forventer fagudvalget, at en reduktion i udviklingen af emfysem som påvist ved behandling med A1AT kan medføre en forlænget overlevelse.

Foruden korrelation til død understøttes den kliniske betydning af effekten på lungedensitet af, at flere større observationsstudier har vist en signifikant korrelation mellem lungedensitet og FEV₁, FEV₁/FVC, diffusionskapacitet (D_{LCO}), livskvalitet målt ved SGRQ og eksacerbationsrate [52-54].

Fagudvalget bemærker desuden, at behandling med A1AT medfører et sammenligneligt eller lavere antal alvorlige uønskede hændelser end placebo og lægger derfor vægt på, at behandlingen ikke synes at medføre en risiko for bivirkninger.

Samlet vurderer fagudvalget, at den dokumenterede reduktion i hastigheden, hvormed emfysemet udvikles, forventes at være klinisk betydende efter fem år, men det er ikke muligt med nuværende datagrundlag at estimere effektstørrelsen på mortalitet og andre patientnære effektmål.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at behandling med human A1AT sammenlignet med placebo samlet set har en merværdi af ukendt størrelse. Evidensens kvalitet er moderat.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der findes ikke en national retningslinje for behandling af patienter med A1AT-mangel. Behandlingen følger gældende vejledninger for behandling af KOL.

14 Referencer

1. Dahl R, Rasmussen SR. Alfa-1 antitrypsin-mangel - en Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering. Bd. 1, København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering. 2008.
2. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, et al. Exploring the role of CT densitometry: A randomised study of augmentation therapy in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1345–53.
3. Dirksen A, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Stoel B, Ulrik CS, Hutchison DC, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *AmJRespirCrit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1468–72.
4. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9991):360–8.
5. Dawkins P, Wood A, Nightingale P, Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir Med*. 2009;103(10):1540–7.
6. Green CE, Parr DG, Edgar RG, Stockley RA, Turner AM. Lung density associates with survival in alpha 1 antitrypsin deficient patients. *Respir Med*. 2016;112:81–7.
7. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax*. 1994;49(7):695–8.
8. Seersholm N, Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2):369–73.
9. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson J-A, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res*. 2010;11:44.
10. Dansk Lungemedicinsk Selskab, Iversen M, Bendstrup E. Alfa-1-antitrypsinmangel - retningslinje. 2017;1–4.
11. Lægehåndbogen - Alfa1-antitrypsinmangel - sundhed.dk [internet]. [citeret 15. januar 2019]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/lever/alfa1-antitrypsinmangel/>
12. Seersholm N, Shaker S, Hoyer N, Skjold T. Alfa-1-antitrypsinmangel - Dansk Lungemedicinsk Selskab. 2017.
13. KOL Vejledning - Dansk Lungemedicinsk Selskab [internet]. [citeret 15. januar 2019]. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-vejledning-2017.html>
14. KOL vejledning - Dansk Selskab for Almen Medicin [internet]. [citeret 15. januar 2019]. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/kol/>
15. European Medicines Agency EMA. Assessment report - Respreeza. 2015.
16. Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, Strange C, Chen J, Griffin R, et al. Safety and Pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg Weekly Intravenous Infusions of Alpha-1 Proteinase Inhibitor in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Crossover Study (SPARK). *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2013;10(6):687–95.

17. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PAB, Thompson PJ, et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):51–60.
18. Sandhaus RA, Stocks J, Rouhani FN, Brantly M, Strauss P. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human), Intravenous). *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;11(1):17–25.
19. Stocks JM, Brantly M, Pollock D, Barker A, Kueppers F, Strange C, et al. Multi-center study: The biochemical efficacy, safety and tolerability of a new α 1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2006;3(1):17–23.
20. Stocks JM, Brantly ML, Wang-Smith L, Campos MA, Chapman KR, Kueppers F, et al. Pharmacokinetic comparability of Prolastin-C to Prolastin in alpha-1-antitrypsin deficiency: a randomized study. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10(13):1–11.
21. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma α 1-antitrypsin, Respitin. *Chest*. 2002;122(1):66–74.
22. Barker AF, Campos MA, Brantly ML, Stocks JM, Sandhaus RA, Lee D, et al. Bioequivalence of a Liquid Formulation of Alpha1-Proteinase Inhibitor Compared with Prolastin®-C (Lyophilized Alpha1-PI) in Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017;14(6):590–6.
23. Vreim CE, Wu M, Crystal RG, Buist A (Sonia), Burrows B, Cohen AB, et al. Survival and FEV 1 Decline in Individuals with Severe Deficiency of a-1 -Antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:49–59.
24. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with α 1-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV α 1-protease inhibitor. *Chest*. 2001;119(3):737–44.
25. Tonelli AR, Rouhani F, Li N, Schreck P, Brantly ML. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:443–52.
26. Fähndrich S, Bernhard N, Lepper PM, Vogelmeier C, Seibert M, Wagenpfeil S, et al. Exacerbations and duration of smoking abstinence are associated with the annual loss of FEV1 in individuals with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2017;129(2017):8–15.
27. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does α 1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary α 1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J*. 1997;10(10):2260–3.
28. Tirado-Conde G, Lara B, Casas F, Blanco I, Bustamante A, Cadenas S, et al. Factors Associated With the Evolution of Lung Function in Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Spanish Registry. *Arch Bronconeumol (English Ed)*. 2011;47(10):495–503.
29. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(2):67–78.
30. Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmann G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe. *Respiration*. 1997;64(1):10–5.
31. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of α 1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human α 1-antitrypsin. *Eur Respir J*. 1998;11(2):428–33.

32. Dawkins P, Wood A, Nightingale P, Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir Med.* 2009;103(10):1540–7.
33. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, Nightingale PG, Stockley JA, Stockley RA. Rate of progression of lung function impairment in α 1- antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009;33(6):1338–44.
34. Seersholm NJ, Kok-Jensen A, Dirksen A. Overlevelse for patienter med svær α 1-antitrypsinmangel. *Ugeskr Læger.* 1995;157(17):2432–5.
35. Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 1998;53(4):265–8.
36. Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: A need for patience in order to provide patient centered management? *Int J COPD.* 2016;11(1):1745–56.
37. Stockley RA, Edgar RG, Starkey S, Turner AM. Health status decline in α -1 antitrypsin deficiency: A feasible outcome for disease modifying therapies? *Respir Res.* 2018;19(1):1–9.
38. Stolk J, Ng WH, Bakker ME, Reiber JHC. Correlation between annual change in health status and computer tomography derived lung density in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003;58(12):1027–30.
39. Wu MC, Eriksson S. Lung function, smoking and survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency, PiZZ. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(12):1157–65.
40. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in α 1-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 2):1805–9.
41. Green CE, Vayalappa S, Hampson JA, Mukherjee D, Stockley RA, Turner AM. PiSZ alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD): Pulmonary phenotype and prognosis relative to PiZZ AATD and PiMM COPD. *Thorax.* 2015;70(10):939–45.
42. Hutchison DCS, Cooper D. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Smoking, decline in lung function and implications for therapeutic trials. *Respir Med.* 2002;96(11):872–80.
43. Janus E d., Phillips NT, Carrell RW. Smoking, Lung Function and α 1-antitrypsin deficiency. *L.* 1985;152–4.
44. Knebel AR, Leidy NK, Sherman S. Health related quality of life and disease severity in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Qual Life Res.* 1999;8(4):385–91.
45. Needham M, Stockley RA. Exacerbations in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2005;25(6):992–1000.
46. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2006;61(6):485–90.
47. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J.* 1999;13(2):247–51.
48. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PAB, Thompson PJ, et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):51–60.
49. Gøtzsche Peter C, Johansen Helle K. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for

treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7).

50. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: A systematic review. *Int J COPD.* 2017;12:1295–308.
51. Crossley D, Subramanian D, Stockley RA, Turner A. Proposal and validation of a minimal clinically important difference (MCID) for annual pulmonary CT density decline. *American Thoracic Society;* 2018.
52. Stolk J, Putter H, Bakker EM, Shaker SB, Parr DG, Piitulainen E, et al. Progression parameters for emphysema: A clinical investigation. *Respir Med.* 2007;101(9):1924–30.
53. Crossley D, Renton M, Khan M, Low E V., Turner AM. CT densitometry in emphysema: A systematic review of its clinical utility. *Int J COPD.* 2018;13:547–63.
54. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha1 -antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003;58(12):1020–6.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem

Formand	Indstillet af
Jon Torgny Rostrup Wilke Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Beata Agnieszka Rychwicka-Kielek Ledende overlæge, ph.d.	Region Nordjylland
Pernille Hauschildt Ledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Sofie Lock Johansson Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
Christian Niels Meyer Overlæge	Region Sjælland
Helene Priemé Overlæge, lektor	Region Hovedstaden
Finn Wulff Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Heinrich Andreasen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Michael Perch Overlæge	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Anette Kobberø Jensen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Thomas Øhlenschläger Læge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Linda Marie Sevelsted Møller Læge, ph.d.	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Asger Dirksen Professor Emeritus	Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Heidi Møller Johnsen (projekt- og metodeansvarlig) Jesper Skov Neergaard (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2019	Godkendt af Medicinrådet

17 Bilag 1: Søgeprotokol

Søgeprofil	Termer for indikationen bliver kombineret med generiske navne og handelsnavne for de relevante interventioner. Dertil er anvendt filtre til identifikation af randomiserede kontrollerede kliniske studier eller observationelle studier.
Søgestrategi	Der er søgt i databaserne MEDLINE, Embase, CENTRAL og Cochrane Database of Systematic Reviews. For MEDLINEs vedkommende er alle tilgængelige deldatabaser søgt, således at også referencer, som endnu ikke er MEDLINE-indekseret, er blevet identificeret. Ved søgning i MEDLINE og Embase er tilføjet filtre til identifikation af randomiserede, kontrollerede forsøg (RCT), som anbefales til de enkelte databaser i Cochrane Handbook [1] og filtre til identifikation af observationelle studier udviklet af Scottish Intercollegiate Guidelines Network [2].
Søgeproces	Søgningerne er gennemført den 18. marts 2019. To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklerne screenet på fuldtekstniveau. Artikler på fuldtekstniveau blev læst af to personer fra Medicinrådets sekretariat og diskuteret med fagudvalget.
Informationskilder	Der er gennemført søgninger i følgende bibliografiske databaser: <ul style="list-style-type: none">• MEDLINE via Ovid (inkl. Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)• Embase via Ovid• CENTRAL• Cochrane Database of Systematic Reviews

Referencer

1 Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [opdateret marts 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Tilgængelig fra: <http://www.handbook.cochrane.org>

2 Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Søgefiltre. Tilgængelig fra: <https://www.sign.ac.uk/search-filters.html>

Søgeresultater

#	MEDLINE	#	EMBASE	#	Cochrane Library
1	exp alpha 1-Antitrypsin Deficiency/ or (antitrypsin* adj4 deficienc*).mp. 4428	1	(antitrypsin* adj4 deficienc*).mp. or exp alpha 1 antitrypsin deficiency/ 6837	1	[mh "alpha 1-Antitrypsin Deficiency"] or (antitrypsin* and deficienc*):ti,ab,kw 173
2	exp alpha 1-Antitrypsin/ or ("alpha 1" adj4 (antitrypsin* or proteinase* or protease*).mp. or A1PI*.mp. 14246	2	("alpha 1" adj4 (antitrypsin* or proteinase* or protease*).mp. or exp alpha 1 antitrypsin/ 18622	2	[mh "alpha 1-Antitrypsin"] or (("alpha 1" and (antitrypsin* or proteinase* or protease*)):ti,ab,kw or A1PI*:ti,ab,kw) 422
3	(prolastin* or aralast* or zemaira* or respreeza* or glassia*).mp. 74	3	(prolastin* or aralast* or zemaira* or respreeza* or glassia*).mp. or exp alpha 1 antitrypsin concentrate/ 390	3	(prolastin* or aralast* or zemaira* or respreeza* or glassia*):ti,ab,kw 51
4	2 or 3 14258	4	2 or 3 18630	4	#2 or #3 425
5	1 and 4 4193	5	1 and 4 5994	5	#1 and #4 153
Randomiserede, kontrollerede forsøg og observationelle studier					
6	exp Clinical Trials as topic/ or Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/ or Double Blind Method/ or Single Blind Method/ or clinical trial/ or PLACEBOS/ 1113140	6	Clinical study/ or Case control study/ or Family study/ or Longitudinal study/ or Retrospective study/ or (Prospective study/ not Randomized controlled trials/) 1595293		
7	(clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. 954954	7	Cohort analysis/ or (Cohort adj (study or studies)).mp. 507271		
8	((clinical adj trial\$) or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)) or placebo\$ or randomly allocated or (allocated adj2 random\$)).tw. (571086) 571086	8	((Case control adj (study or studies)) or (follow up adj (study or studies)) or (observational adj (study or studies)) or (epidemiologic\$ adj (study or studies)) or (cross sectional adj (study or studies))).tw. 583104		
9	or/6-8 1519906	9	or/6-8 2286932		
10	case report.tw. or letter/ or historical article/ 1627744	10	Clinical Trial/ or Randomized Controlled Trial/ or controlled clinical trial/ or multicenter study/ or Phase 3 clinical trial/ or Phase 4 clinical trial/ or exp RANDOMIZATION/ or Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/ or Crossover Procedure/ or PLACEBO/ or Prospective Study/ 1941023		
11	9 not 10 1485581	11	(randomi?ed controlled trial\$ or rct or (random\$ adj2 allocat\$) or single blind\$ or double blind\$ or ((treble or triple) adj blind\$) or placebo\$).tw. 564909		

#	MEDLINE	#	EMBASE	#	Cochrane Library
12	(Case control or (cohort adj (study or studies)) or Cohort analy\$ or (Follow up adj (study or studies)) or (observational adj (study or studies)) or Longitudinal or Retrospective or Cross sectional).tw. 1246102	12	10 or 11 2089564		
13	Epidemiologic studies/ or exp case control studies/ or exp cohort studies/ or Cross-sectional studies/ 2262197	13	Case Study/ or abstract report/ or letter/ 1146307		
14	12 or 13 2722175	14	case report.tw. or (Conference proceeding or Conference abstract or Editorial or Letter or Note).pt. 5988934		
15	14 not 10 2661294	15	13 or 14 6105892		
16	11 or 15 3768049	16	12 not 15 1588159		
17	5 and 16 737	17	9 or 16 3402207		
		18	5 and 17 849		
Andre filtre					
18	limit 17 to (english or danish or swedish or norwegian) 680	19	limit 18 to (danish or english or norwegian or swedish) 806	6	"conference abstract":pt or NCT*:au 257957
19	remove duplicates from 18 679	20	remove duplicates from 19 796	7	#5 not #6 102

Forklaring

af "All fields": søgningen gennemføres i alle tilgængelige databasefelter, herunder titel, abstract og indekseringskategorier.

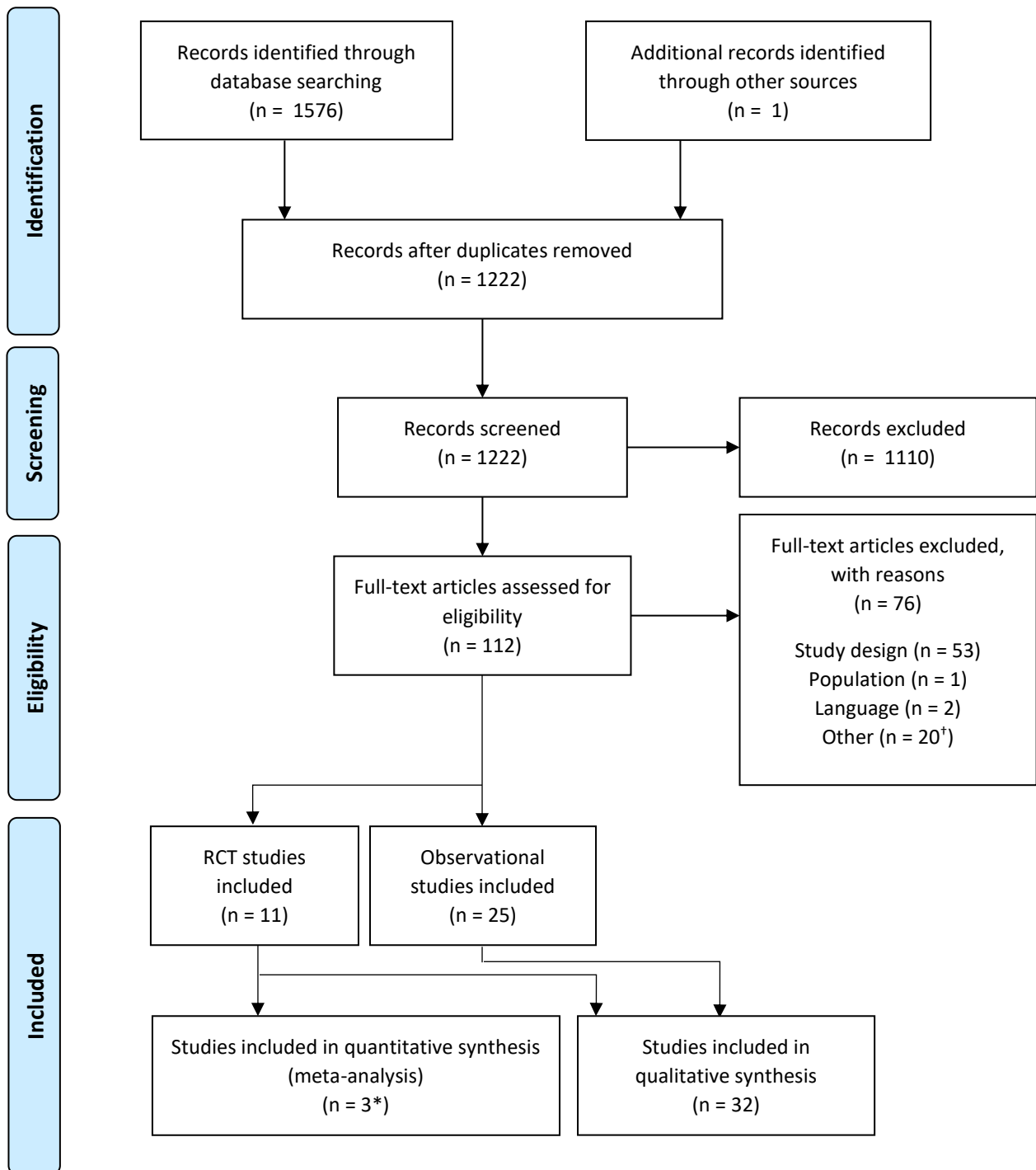
exp "Explode": mere specifikke indekseringskategorier inkluderes udover den angivne kategori.

/ Angiver, at der søges i en indekseringskategori, fx Medical Subject Heading (MeSH).

? Ingen eller ét tegn.

\$/* Ingen eller flere tegn.

18 Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse



† primær anden årsag var, at studiet kun var publiceret som konferenceabstract

* data rapporteret i 4 publikationer

19 Bilag 3: Liste over inkluderede studier

	Forfatter, år [ref]	Studiedesign	Patientkarakteristika	Intervention	Komparator	N (intervention) / N (komparator)	Opfølgning	Relevante effektmål
RCT m. placebo kontrol	Dirksen et al., 1999 [3]	Dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret	- PiZZ fænotype - FEV ₁ 30 % - 80 % predicted - Rygeophør minimum 6 måneder før studiestart	A1AT 250 mg/kg hver 4. uge	Placebo (albumin 625 mg/kg hver 4. uge)	28/28	≥ 3 år i behandling, opfølgning i 5 år	FEV ₁ D _{LCO} CT (PD15)
	Dirksen et al., 2009 (EXACTLE) [2]	Dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret	- påvist emfysem - A1AT konc. <11 µM - PiZZ fænotype - mindst 1 eksacerbation indenfor 2 år - FEV ₁ 25%-80% predicted - Rygeophør minimum 6 måneder før studiestart	Prolastin 60 mg/kg ugentligt	Placebo (2 % albumin opløsning)	38/39	Median 2,4 år m. behandling Median 2,1 år u. behandling	FEV ₁ D _{LCO} CT (PD15) HRQoL AEs
	Chapman et al., 2015 (RAPID) [4]	Dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret	- Alder 18-65 år - påvist emfysem - A1AT konc. < 11 µM - FEV ₁ 35 %-70 % predicted - Rygeophør minimum 6 måneder før studiestart	Zemaira/ Respreeza 60 mg/kg ugentligt	Placebo	93/87	≥ 2 år i behandling	FEV ₁ D _{LCO} CT (PD15) HRQoL ISWT AEs
RCT m. aktiv	Campos et al., 2013 (SPARK) [16]	Dobbeltblindet, randomiseret med crossover	- Alder 18-70 år - PiZZ, PiZ(null), Pi(null) (null), PiSZ eller anden risiko allel - A1AT konc. <11 µM - KOL-diagnose - FEV ₁ 30 % - 80 % predicted og FEV ₁ /FVC < 0,70 - Rygeophør minimum 6 måneder før studiestart	Prolastin-C 60 mg/kg ugentligt	Prolastin-C 120 mg/kg ugentligt	30/30	16 uger i behandling	AEs

Forfatter, år [ref]	Studiedesign	Patientkarakteristika	Intervention	Komparator	N (intervention) / N (komparator)	Opfølgning	Relevante effektmål
McElvaney et al., 2017 (RAPID-OLE) [17]	Open-label extension studie efter Chapman, 2015 (RAPID)	- 2 år deltagelse i RAPID - Alder 18-65 år - påvist emfysem - A1AT-konc. < 11 µM - FEV ₁ 35 %-70 % predicted - Rygeophør minimum 6 måneder før studiestart	Zemaira/ Respreeza 60 mg/kg ugentligt	Zemaira/ Respreeza 60 mg/kg ugentligt	76/64	2 år i open label behandling	FEV ₁ D _{LCO} CT (PD15) HRQoL
Sandhaus et al., 2014 [18]	Dobbeltblindet, randomiseret med delvis crossover	- Alder > 18 år - risiko allele - A1AT-konc. < 11 µM - påvist lungesygdom (1 af følgende): a) FEV ₁ < 80 % predicted b) Ændring i FEV ₁ på mere end 35 mL over 1 år c) påvist emfysem ved CT - Rygeophør minimum 3 måneder før studiestart	Glassia 60 mg/kg ugentligt	Prolastin 60 mg/kg ugentligt	33/17	24 uger i behandling	AEs
Stocks et al., 2006 [19]	Dobbeltblindet, randomiseret med delvis crossover	- Alder 18-70 år - PiZZ, PiZ(null), Pi(null) (null) - A1AT konc. < 11 µM - påvist emfysem ved CT - påvist lungesygdom (1 af følgende): a) Lungenedbrydning på røntgen b) FEV ₁ < 80 % predicted c) Fald i FEV ₁ på mere end 35 mL/år eller ≥ 18 % predicted - ikkeryger (inkl. tidl. ryger)	Zemaira/ Respreeza 60 mg/kg ugentligt	Prolastin 60 mg/kg ugentligt	30/14	24 uger i behandling	AEs
Stocks et al., 2010 [20]	Dobbeltblindet, randomiseret med crossover	- Alder > 18 år - PiZZ, PiZ(null), Pi(null) (null), PiSZ eller anden risiko allele - A1AT-konc. < 11 µM - FEV ₁ 20 %-80 %	Prolastin-C 60 mg/kg ugentligt	Prolastin 60 mg/kg ugentligt	12/12	24 uger i behandling	AEs
Stoller et al., 2002 [21]	Dobbeltblindet, randomiseret bioækvivalensstudie	- Alder > 18 år - risiko allele - A1AT-konc. < 11 µM	Respitin 60 mg/kg ugentligt	Prolastin 60 mg/kg ugentligt	14/14	24 uger (Op til 2 år)	AEs

Forfatter, år [ref]	Studiedesign	Patientkarakteristika	Intervention	Komparator	N (intervention) / N (komparator)	Opfølgning	Relevante effektmål
	med delvis crossover	- FEV ₁ 30 %-80 % predicted og FEV ₁ /FVC < 0,70 - hvis FEV ₁ ≥ 80 % predicted en D _{LCO} på < 70 % predicted - påvist emfysem ved CT - Rygeophør minimum 6 måneder før studiestart					
Barker et al., 2017 [22]	Dobbeltblindet, randomiseret med crossover	- Alder 18-70 år - risiko allel: PiZZ, PiSZ, PiZ(null), (null)(null), S(null) - A1AT-konc. < 11 µM - FEV ₁ 30 %-80 % predicted og FEV ₁ /FVC < 0,70	Liquid Alpha1-PI 60 mg/kg ugentligt	Prolastin-C 60 mg/kg ugentligt	16/16	20 uger	AEs
Observationelt aktiv vs. kontrolgruppe	A1AT Registry Study Group, 1998 [23]	Prospektiv databasestudie Patienter fra NHLBI (amerikansk register) - Alder > 18 år - A1AT-konc. < 11 µM - PiZZ eller PiZ(null) fænotype	A1AT substitution fra inklusion og fremad A1AT substitution senere end inklusion eller afbrudt i perioder længere end 1 måned	Ingen A1AT-substitution	390/353/382	7 år	Mortalitet FEV ₁
	Wencker et al., 2001 [24]	Multicenter, retrospektiv kohortestudie - Alder > 18 år - A1AT-konc. < 35 % af normal eller < 11 µM - påvist emfysem ved CT - nedsat lungefunktion (FEV ₁ < 65 % predicted eller fald i FEV ₁ på mere end 120 mL/år - Rygeophør minimum 3 måneder før start	Prolastin 60 mg/kg ugentligt	Samme patienter før opstart af A1AT-substitution	96	Gennemsnitlig 4 år før behandling og 4 år efter behandling	FEV ₁

Forfatter, år [ref]	Studiedesign	Patientkarakteristika	Intervention	Komparator	N (intervention) / N (komparator)	Opfølgning	Relevante effektmål
Tonelli et al., 2009 [25]	Retrospektivt databasestudie	Patienter fra <i>The Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank</i> i USA - PiZZ fænotype	A1AT substitution	Ingen A1AT substitution	124/40	Gennemsnitlig 42 måneder	FEV ₁
Fähndrich et al., 2017 [26]	Retrospektivt databasestudie	Patienter fra AATDR (det tyske register) - risiko allel med lav A1AT-serumkonc.	A1AT-substitution	Ingen A1AT-substitution	140/37	Gennemsnitlig 4,9 år	FEV ₁ D _{LCO}
Seersholm et al., 1997 [27]	Indirekte sammenligning af behandlede tyske patienter med ubehandlede danske patienter	Patienter fra AATDR (det tyske register) - PiZZ fænotype - substitutionsbehandling i min. 1 år - nedsat lungefunktion (FEV ₁ < 65 % predicted eller fald i FEV ₁ på mere end 120 mL/år) - ikkeryger ved inklusion i studiet Patienter fra det danske register - Alder > 25 år ved inklusion i register - PiZZ fænotype eller A1AT-konc. < 12 µM. - ikkeryger - index case	Prolastin 60 mg/kg ugentlig	Ingen A1AT-substitution	198/97	Gennemsnitlig 3,2 år/5,8 år	FEV ₁
Tirado-Conde et al., 2011 [28]	Retrospektivt databasestudie	Patienter fra REDAAT (spansk register) - A1AT-konc. < 50 mg/dL (2,8 mmol/L) - PiZZ fænotype	A1AT-substitution	Ingen A1AT-substitution	117	Gennemsnitlig 4,7 år	FEV ₁
Barros-Tizon et al., 2012 [29]	Kohortestudie – før/efter behandling med A1AT. Retrospektiv journalgennemgang	- Alder > 18 år - PiZZ, PiZ(null), Pi(null) (null), PiSZ eller anden risiko allel - A1AT konc. <11 µM - FEV ₁ 30 %-80 % predicted og FEV ₁ /FVC < 0,70 - hvis FEV ₁ ≥ 80 % predicted en D _{LCO} på < 70 % predicted - påvist emfysem ved CT - Rygeophør minimum 6 måneder før studiestart	Trypsone® eller Prolastin® 60.7 ± 3.8 mg/kg indgivet enten ugentligt (6,3 %), hver 2. uge (17,3 %) eller hver	Samme patienter 18 mdr. før behandling	127	18 måneder efter behandling	FEV ₁

	Forfatter, år [ref]	Studiedesign	Patientkarakteristika	Intervention	Komparator	N (intervention) / N (komparator)	Opfølgning	Relevante effektmål
				3. uge (76,4 %)				
Observationelt aktiv u.	Schwaiblmair et al., 1997 [30]	Prospektivt studie	- PiZZ eller PiSZ fænotype	A1AT-substitution 60 mg/kg ugentlig	-	20	3 år	FEV ₁ D _{LCO}
	Wencker et al., 1998 [31]	Prospektivt studie	- Alder > 18 år - A1AT-konc. <35 % af normal eller <11 µM - påvist emfysem ved CT - nedsat lungefunktion (FEV ₁ <65 % predicted eller fald i FEV ₁ på mere end 120 mL/år - Rygeophør minimum 3 måneder før start	Prolastin 60 mg/kg ugentligt	-	443	Gennemsnitlig 38 måneder	FEV ₁ AEs
Observationelt naturhistorie	Dawkins et al., 2009b [32]	Prospektivt kohortestudie	Patienter fra ADAPT (britisk register) - PiZ fænotype	-	-	488	Median 4,3 år	Mortalitet
	Dawkins et al., 2009a [33]	Prospektivt kohortestudie	Patienter fra ADAPT (britisk register) - PiZ fænotype - årlig lungefunktionsmåling over 3 år	-	-	101	3 år	FEV ₁
	Dowson et al., 2001 [40]	Prospektivt kohortestudie	- PiZ fænotype - FEV ₁ < 80 % predicted og FEV ₁ /FVC ratio mindre end 0,70	-	-	43	2 år	FEV ₁ D _{LCO} CT HRQoL
	Green et al., 2015 [41]	Prospektivt kohortestudie	Patienter fra ADAPT (britisk register) - PiSZ og PiZZ genotype Sammenlignes med PiMM patienter med KOL fra West Midlands COPD cohort	-	-	699 PiZZ 190 PiSZ 316 PiMM	Median 3,2 for PiMM, 7-8 år for PiSZ og 10 år for PiZZ	FEV ₁ D _{LCO}
	Hutchison et al., 2002 [42]	Prospektivt kohortestudie	- PiZ fænotype - Information om rygevaner - lungefunktions-undersøgelser inkl. FEV ₁ % predicted ved start og ved alle efterfølgende opfølgningstidspunkter	-	-	194	≥4 år	FEV ₁
	Janus et al., 1985 [43]	Retrospektivt databasestudie	- PiZZ fænotype	-	-	69	Ikke angivet	FEV ₁

Forfatter, år [ref]	Studiedesign	Patientkarakteristika	Intervention	Komparator	N (intervention) / N (komparator)	Opfølgning	Relevante effektmål
Knebel et al., 1999 [44]	Prospektivt studie	Patienter fra NHLBI (amerikansk register) - moderate til svær KOL (FEV ₁ < 70 % predicted og FEV ₁ /FVC < 0,70) - stabil lungesygdom (ingen tidligere indlæggelser for akut exacerbation eller ændring i medicin i de foregående 3 uger) - kan udføre 6-minutters gangtest	-	-	45	2 år	FEV ₁
Needham et al., 2005 [45]	Prospektivt studie	- PiZ fænotype - A1AT-konc. < 11 µM	-	-	87	3 år	FEV ₁ D _{LCO} HRQoL
Parr et al., 2006 [46]	Retrospektivt studie	Patienter fra ADAPT (britisk register) - PiZ fænotype	-	-	74 / 34	2 år / 3 år	FEV ₁ CT
Piitulainen et al., 1999 [47]	Prospektivt studie	Patienter fra svensk register - PiZZ fænotype	-	-	608	Median 5,5 år	FEV ₁
Seersholm et al., 1995 [34]	Prospektivt studie	Patienter fra det danske register - PiZZ fænotype eller A1AT-konc. < 12 µmol/L	-	-	397	Median 7,4 år eller 4,7 år	Mortalitet
Seersholm et al., 1998 [35]	Retrospektivt studie	Patienter fra det danske register - Alder > 20 år ved inklusion i register - aldrig rygere - PiZZ fænotype eller A1AT-konc. < 12 µmol/L	-	-	75	Gennemsnitlig 8,7 år	Mortalitet
Stockley et al., 2016 [36]	Prospektivt studie	Patienter fra ADAPT (britisk register) - PiZ fænotype	-	-	482	Gennemsnitlig 6 år	FEV ₁
Stockley et al., 2018 [37]	Prospektivt studie	Patienter fra ADAPT (britisk register) - PiZ fænotype	-	-	454	Median 7 år	HRQoL
Stolk et al., 2003 [38]	Prospektivt studie	- PiZZ fænoype	-	-	22	30 måneder	FEV ₁ CT HRQoL
Wu et al., 1988 [39]	Retrospektivt studie	Patienter fra svensk register - PiZZ fænotype	-	-	158	Gennemsnitlig 5,9 år	Mortalitet FEV ₁

20 Bilag 4: Baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Studie	Behandlingsarme	Alder, gns. (SD)	Mænd, n (%)	Ryge status (ikke-ryger), n (%)	A1AT-niveau (µM), gns. (SD)	PiZZ genotype, n (%)	Lungefunktion (FEV ₁), % af forventet (SD el. min-max)	Lunge densitet, PD15 (SD)
Randomiserede studier med placebokontrol								
Chapman et al. 2015 [4]	Respreeza 60 mg/kg/uge	53,8 (6,9)	48 (52 %)	Rygning ikke tilladt ≥ 6 mdr. før inklusion	6,38 (4,62)	Ikke angivet	47,4 (12,1)	45,5 (15,8)
	Placebo	52,4 (7,8)	50 (57 %)	Rygning ikke tilladt ≥ 6 mdr. før inklusion	5,94 (2,42)	Ikke angivet	47,2 (11,1)	48,9 (15,5)
Dirksen et al. 2009 [2]	Prolastin 60 mg/kg/uge	54,7 ± 8.4	25 (65 %)	Rygning ikke tilladt ≥ 6 mdr. før inklusion	4,6 (1,6)	38 (100%)	46,3 (19,6)	47,98 (19,07)
	Placebo	55,3 ± 9.8	16 (41 %)	Rygning ikke tilladt ≥ 6 mdr. før inklusion	4,6 (1,7)	39 (100%)	46,6 (21,0)	45,48 (16,95)
Dirksen et al. 1999 [3]	A1AT 250 mg/kg hver 4. uge			Rygning ikke tilladt ≥ 6 mdr. før inklusion			46,2 (2,25)	67,7 (4,17)
	Placebo			Rygning ikke tilladt ≥ 6 mdr. før inklusion			50,0 (3,01)	73,0 (4,78)
Randomiserede studier med aktiv kontrol								
Campos et al. 2013 [16]	Prolastin-C 60 mg/kg	59,7 (6,89)	7 (46,7)	15 (100)	5,24 (1,50)	13 (86,7)	54 (SD 14,5)	-
	Prolastin-C 120 mg/kg	57,4 (6,34)	7 (46,7)	15 (100)	4,61 (0,94)	15 (100)	49 (SD 12,4)	-
McElvaney et al. 2017 [17]	Respreeza 60 mg/kg (tidlig start)	56,4 (6,9)	41 (54)	76 (100)	9,7 (2,7)	67 (88)	IA	-
	Respreeza 60 mg/kg (forsinket start)	53,3 (7,8)	38 (59)	64 (100)	2,4 (1,4)	61 (95)	IA	-
Sandhaus et al. 2014 [18]	Glassia 60 mg/kg	55,4 (7,7)	17 (51,5)	33 (100)	4,8 (2,0)	28 (84,8)	43,65 (21,0-90,0)	-
	Prolastin 60 mg/kg	55,7 (9,2)	8 (47,1)	17 (100)	4,3 (1,2)	15 (88,2)	39,50 (25,4, 100,6)	-
Stocks et al. 2006 [19]	Zemaira/Respreeza 60 mg/kg	50 (7)	21 (70)	30 (100)	5,7 (1,5)	30 (100)	48,0 (16,0-92,9)	-
	Prolastin 60 mg/kg	56 (9)	7 (50)	14 (100)	6,0 (1,4)	14 (100)	45,2 (15,0-84,2)	-
Stocks et al. 2010 [20]	Prolastin-C 60 mg/kg	58,4 (6,9)	4 (33,3)	-	5,3 (1,9)	11 (91,7)	43,8 (SD 13,2)	-
	Prolastin 60 mg/kg	57,0 (9,3)	6 (50,0)	-	4,9 (2,0)	12 (100)	41,8 (SD 13,8)	-
Stoller et al. 2002 [21]	Respitin 60 mg/kg	45 (11)	10 (71,4)	14 (100)	5,7 (1,0)	14 (100)	48 (31-86)	-
	Prolastin 60 mg/kg	49 (7)	11 (78,6)	14 (100)	5,7 (1,3)	13 (92,9)	46 (30-77)	-
	Liquid A1AT 60 mg/kg	60,7 (7,94)	8 (50)	16 (100)	4,6 (0,99)	16 (100)	54,2 (15,26)	-

Studie	Behandlingsarme	Alder, gns. (SD)	Mænd, n (%)	Ryge status (ikke-ryger), n (%)	A1AT-niveau (µM), gns. (SD)	PiZZ genotype, n (%)	Lungefunktion (FEV ₁), % af forventet (SD el. min-max)	Lunge densitet, PD15 (SD)
Barker et al. 2017 [22]	Prolastin-C 60 mg/kg	63,1 (5,93)	10 (63)	16 (100)	5,0 (1,58)	15 (94)	53,4 (14,53)	-
Observationelle studier med kontrolgruppe								
A1AT Registry Study Group 1998 [23]	Substitutionsbehandling	47 (9)	226 (58,1)	368 (94,6)	5,7 (1,3)	-	37 (SD 18)	-
	Delvis substitutionsbeh.	47 (10)	151 (57,9)	233 (89,3)	5,6 (1,4)	-	41 (SD 21)	-
	Ingen substitutionsbeh.	43 (12)	136 (49,1)	251 (90,6)	5,8 (1,5)	-	74 (SD 35)	-
Wencker et al. 2001 [24]	Før substitutionsbeh.	44,3 (8,6)	62 (64,6)	82 (85,4)	-	85 (88,5)	41,0 (SD 17,3)	-
	Efter substitutionsbeh.							
Tonelli et al. 2009 [25]	Substitutionsbehandling	61,3 (SE 0,7)	59 (47,6)	124 (100)	-	-	43 (SE 2)	-
	Ingen substitutionsbeh.	56,1 (SE 1,9)	20 (50)	38 (95)	-	-	77 (SE 5)	-
Fähndrich et al. 2017 [26]	Substitutionsbehandling	55,2 (10,8)	117 (66,1)	172 (97,2)	-	177 (100)	51,0 (SD 17,7)	-
	Ingen substitutionsbeh.							
Seersholm et al. 1997 [27]	Prolastin 60 mg/kg	46 (8)	142 (71,7)	198 (100)	-	198 (100)	37 (SD 14)	-
	Ingen substitutionsbeh.	45 (10)	55 (56,7)	97 (100)	-	-	42 (SD 10)	-
Tirado-Conde et al. 2011 [28]	Substitutionsbehandling	58,3 (10,4)	32 (64)	48 (96)	-	50 (100)	43,9 (SD 19,3)	-
	Ingen substitutionsbeh.	52,6 (14,5)	32 (47,8)	60 (89,6)	-	67 (100)	73,5 (SD 32,1)	-
Barros-Tizón et al. 2012 [29]	Før substitutionsbeh.	51,7 (9,1)	80 (63,3)	123 (96,9)	-	118 (93,6)	-	-
	Efter substitutionsbeh.							
Observationelle studier med A1AT uden kontrol								
Schwaiblmair et al. 1997 [30]	A1AT 60 mg/kg	48 (SEM 1,8)	11 (55)	20 (100)	6,69 (0,5)	19 (95)	41,7 (23-73)	-
Wencker et al. 1998 [31]	Prolastin 60 mg/kg	46 (9)	187 (65)	-	-	-	36,3 (SD 15,2)	-
Naturhistoriske studier								
Dawkins et al. 2009b [32]	Ingen substitutionsbeh.	50,0 (SEM 0,48)	296 (60,7)	437 (89,5)	-	488 (100)	56,0 (SEM 1,4)	-
Dawkins et al. 2009a [33]	Ingen substitutionsbeh.	-	67 (66,3)	-	-	101 (100)	-	-
Dowson et al. 2001 [40]	Ingen substitutionsbeh.	52 (7,7)	32 (74)	-	-	43 (100)	41 (SD 16)	-
Green et al. 2015 [41]	Ingen substitutionsbeh.	Median (IQR): 50,8 (16,4)	404 (57,8)	671 (96,0)	4,0 (2,1)	699 (100)	47,9 (45,6)	-

Studie	Behandlingsarme	Alder, gns. (SD)	Mænd, n (%)	Ryge status (ikke-ryger), n (%)	A1AT-niveau (µM), gns. (SD)	PiZZ genotype, n (%)	Lungefunktion (FEV ₁), % af forventet (SD el. min-max)	Lunge densitet, PD15 (SD)
Hutchison et al. 2002 [42]	Ingen substitutionsbeh.	46,9 (8,6)	-	57 (80)	-	71 (100)	55,3 (28,4)	-
Janus 1985 et al. [43]	Ingen substitutionsbeh.							
Knebel et al. 1999 [44]	Ingen substitutionsbeh.	49 (8)	30 (67)	-	-	40 (89)	47,6 (12,1)	-
Needham et al. 2005 [45]	Ingen substitutionsbeh.	50,2 (SEM 1,0)	59 (68)	87 (100)	-	87 (100)	48,5 (IQR 33,1-87,8)	-
Parr et al. 2006 [46]	Ingen substitutionsbeh.	Median (IQR): 51 (46-56)	51 (69)	66 (89)	-	74 (100)	Median: 48	-955,6 (-971,0; -931,6)
Piitulainen et al. 1999 [47]	Ingen substitutionsbeh.	45 (13)	309 (50,8)	562 (92,4)	-	608 (100)	-	-
Seersholm et al. 1995 [34]	Ingen substitutionsbeh.	-	202 (51)	-	-	397 (100)	-	-
Seersholm et al. 1998 [35]	Ingen substitutionsbeh.	50,0 (range 21,4-85,1)	29 (39)	75 (100)	8,5	75 (100)	83	-
Stockley et al. 2016 [36]	Ingen substitutionsbeh.	52,9 (9,3)	242 (61)	-	-	295 (100)	53,1 (SD 21,9)	-
Stockley et al. 2018 [37]	Ingen substitutionsbeh.	52,5 (IQR 46,4-58,5)	235 (64)	370 (100)	-	370 (100)	49,2 (IQR 36,5-66,1)	-
Stolk et al. 2003 [38]	Ingen substitutionsbeh.	40,7 (9,2)	10 (45)	17 (77)	-	22 (100)	56,0 (31,9)	-927,9 (44,2)
Wu et al. 1988 [23]	Ingen substitutionsbeh.	46 (18-70)	93 (58,9)	40 (25,3)	-	158 (100)	50,3	-

21 Bilag 5: Metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier

En række effektmål er opgjort med forskellige måleenheder og tidshorisonter på tværs af de tre inkluderede studier. Metaanalysen er derfor udført vha. SMD. For at tolke resultaterne er disse transformeret fra SMD til MD vha. metoden beskrevet i appendix 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser. Tabel A viser måleenhederne på tværs af studier. Tabel B angiver de mediane SD der er anvendt i omregning fra SMD til MD samt resultatet af denne omregning.

Tabel A: måleenheder for effektestimater rapporteret i randomiserede kontrollerede studier af A1AT vs. placebo

Effektmål	Chapman et al., 2015	Dirksen et al., 2009	Dirksen et al., 1999
Dødelighed og transplantation	Få hændelser – ingen analyse	Få hændelser – ingen analyse	Ingen informationer
Funktionskapacitet	Ændring fra baseline til 24 mdr	Ingen data	Ingen data
Livskvalitet	Ændring fra baseline til 24 mdr.	Ændring ml. baseline og sidste datapunkt for hver patient	Ingen data
Progression af emfysem	Ændring i lungedensitet /år	Ændring i lungedensitet pr. år (regression slope)	Årlig ændring i lungedensitet
FEV1	Ændring i FEV ₁ % predicted fra baseline til 24 mdr	Ændring i antal L pr. år (omregnet til mL/år i metaanalysen)	Ændring i mL/år
DLCO	Ændring fra baseline til 24 mdr	Ændring fra baseline til 12 mdr	Ændring fra baseline til 12 mdr
Bivirkninger	Treatment emergent AEs	Serious AEs	Serious AEs

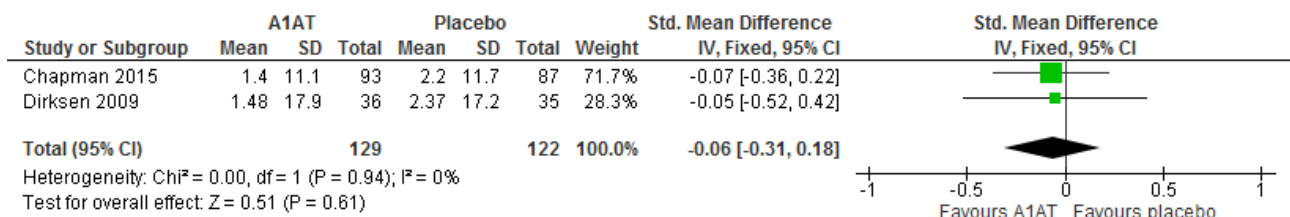
Tabel B: baggrund for omregning af resultater fra metaanalysen fra SMD til MD

Effektmål	Median anvendt til omregning	SMD*	MD
Livskvalitet, SGRQ, omregnet til ændring pr. 24 mdr	11,35 (gns. Mellem SD for chapman-armene for 2-års data)	-0,06 (-0,31; 0,18)	-0,681 (-3,5185; 2,043)
Progression af emfysem, ændring pr. år	Ikke omregnet	Ikke omregnet	0,84 (0,34;1,33)
FEV1	Median for mL/år, Dirksen 2009 og Dirksen 1999 = 62,3	-0,17 (-0,39; 0,05)	-10,59 (-24,3; 3,16)
DLCO	Median ml. Dirksen 2009 og 1999 (begge 1-års data) = 0,317	-0,11 (-0,33; 0,11)	-0,035 (-0,105; 0,035)

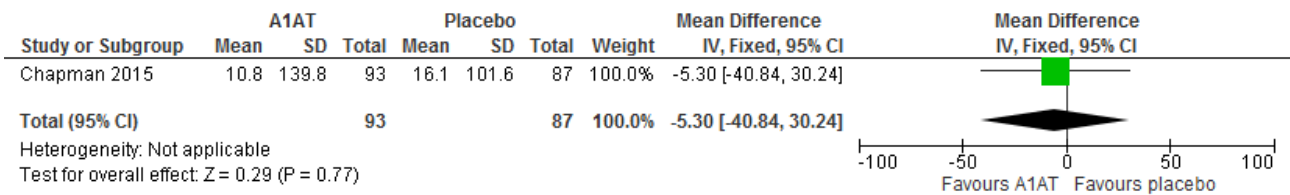
*SMD er omregnet til MD som beskrevet i bilag 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser

21.1 Forest-plots fra metaanalyse

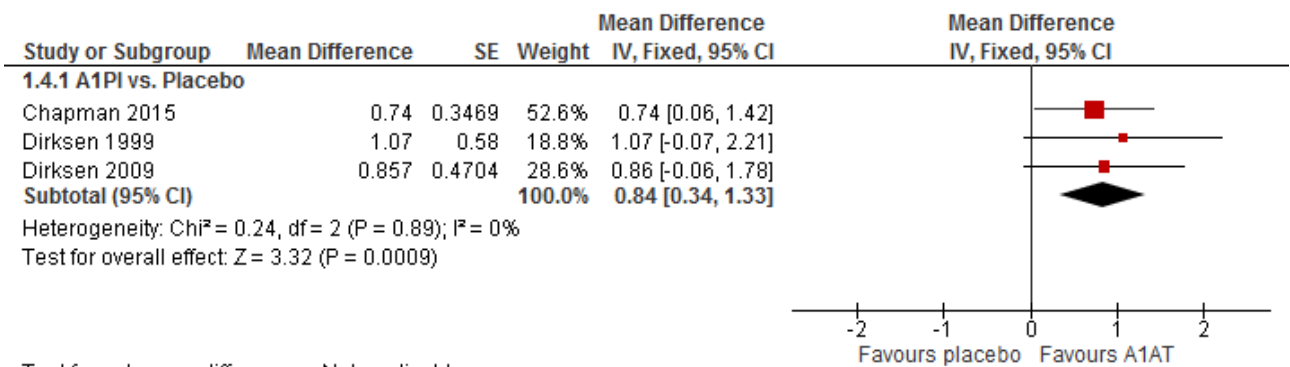
Livskvalitet



Funktionskapacitet (metaanalysen er alene anvendt til at beregne konfidensinterval omkring effektestimater)

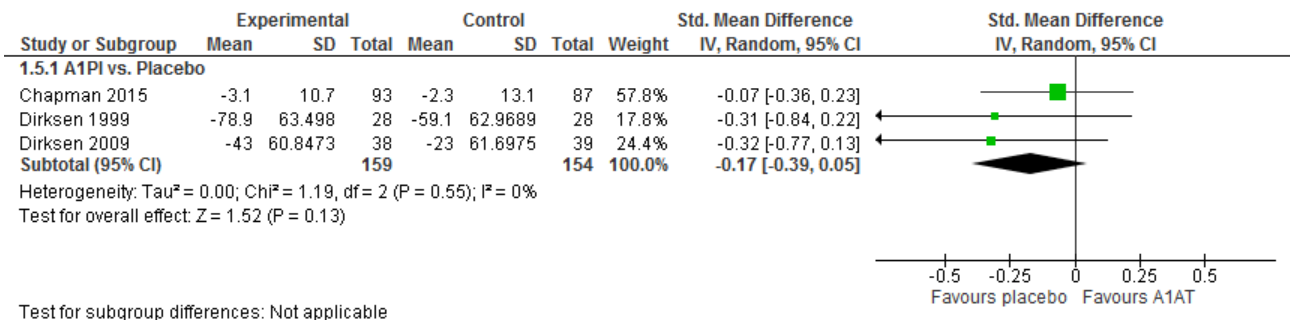


Progression af emfysem

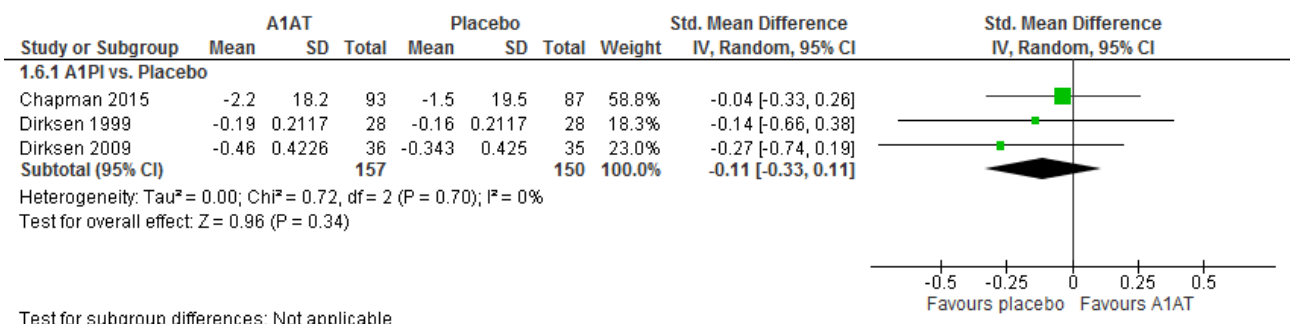


Lungefunktion

FEV₁



DLCO



22 Bilag 6: GRADE evidensvurdering

22.1 Risk of Bias vurdering

RoB 2.0 assessment tool

Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Chapman et al., 2015)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	The patients were randomly allocated to A1PI or matching placebo. The random sequence was generated using a computerized pseudorandom number generator (block size of four) with center stratification.
Allocation concealment	Low	A1PI and placebo were packaged identically as lyophilized preparations and individual packages were identified only by patient number. Study drug material was suspended in sterile water for injection and placed in an intravenous bag that was covered with an opaque sleeve by a designated study nurse or pharmacist who did not interact with the patients. Clinical trial associates monitored compliance with the masking procedure throughout the trial. All patients and study investigators were unaware of treatment allocation throughout the study, including those assessing outcomes. The randomization codes remained sealed until after data collection and cleaning, and completion of a masked analysis. The data safety monitoring board was unmasked.
Deviations from intended interventions	Low	Nothing suggests that the study deviated from the intended interventions.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	No risk of bias regarding the patient-reported outcomes.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	No risk of bias regarding the patient-reported outcomes.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Over 85 % of all randomized patients completed the treatment, i.e. no risk of attrition bias.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Low	The overall risk of bias is considered low due to all domains judged as having low risk of bias.

A Randomized Clinical Trial of α 1-Antitrypsin Augmentation Therapy (Dirksen et al., 1999)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	The study was performed at two centers as a randomized, parallel, double-blind, and placebo-controlled trial. Patients were stratified by age, level of FEV1, and nationality and randomized by the minimization method to receive infusions every 4 weeks of either α 1-antitrypsin or placebo.
Allocation concealment	Unclear	The details of the allocation concealment are not described in the article.
Deviations from intended interventions	Low	Nothing suggests that the study deviated from the intended interventions.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge. Moreover, the spirometry is according the article provided at home by patients, which could also introduce bias.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Two Dutch subjects dropped out of the study during the first 2 years and were omitted from further analyses. The rest of the patients (56) was included in the analyses, therefore the risk of bias is judged as low.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Unclear	As the study protocol is not available, it is not possible to judge if all the prespecified outcomes were reported. The risk of bias is judged as unclear.
Other bias	Unclear	The main concept of this study was close monitoring by PASS, i.e. twice daily FEV1 measurements at home. However, the potential gain produced by frequent tests in each subject proved spurious because measurements at short intervals were heavily interdependent, and therefore added little extra information.
Overall bias	Unclear	The overall bias is judged as Unclear due to the unclear risk of bias connected to blinding, reporting and too frequent testing.

Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in α 1-antitrypsin deficiency (Dirksen et al., 2009)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	This was a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study conducted at three European centers. Eligible patients were randomly assigned to weekly infusions of either α 1-AT or placebo (2 % albumin), in permuted blocks of four with stratification according to country, for 24 months, with an optional extension to 30 months in subjects who agreed to continue in the study.
Allocation concealment	Unclear	Even though the study mentions unblinding (which indicates that there was also blinding), the details of the blinding are not described, and therefore the risk of bias is judged as Unclear.
Deviations from intended interventions	Low	No concerns.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Study claims to be double-blind, however, the details of blinding are not provided and therefore is the risk of bias impossible to judge.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	In total, 77 subjects were randomized. 35 (92 %) prolactin patients and 32 (82 %) placebo patients completed the study. Nothing suggests bias regarding the missing data.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	From the list of prespecified study outcomes, only mortality was not reported, as there was no event of death. The risk of bias is therefore judged as low.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Unclear	Overall risk of bias is judged Unclear. This is primarily due to the unclear details of the blinding, which could have caused biased concealment of allocation and subsequently performance and detection bias.

22.2 Evidensprofil - GRADE

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	A1AT	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Livskvalitet (assessed with: SGRQ)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	129	122	-	MD 0681 point fewer (3.5185 fewer to 2.043 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

Funktionskapacitet: Ændring i gangdistance målt ved 6MWT fra baseline alternativt Ændring i gangdistance målt ved ISWT fra baseline (assessed with: ISWT)

1	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	serious ^a	none	93	87	-	MD 5.3 point fewer (40.84 fewer to 30.24 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	--	-------------	----------

Progression af emfysem: Ændring i lungedensitet fra baseline ved CT (PD15)

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	155	145	-	MD 0.83 g/L more (0.35 more to 1.32 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	--------------	----------

Lungefunktion: Ændring i FEV1 fra baseline

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	159	154	-	median 10.59 ml/år lower (24.3 lower to 3.16 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	--	------------------	-----------

Lungefunktion: Ændring i DLCO fra baseline

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	A1AT	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	157	150	-	median 0.035 ml lower (0.105 lower to 0.035 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

a. OIS ikke opfyldt

b. kun ét studie

23 Bilag 7: Resultater fra observationsstudier

Effektmål: Mortalitet og transplantation.

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen ”Eksponeringsvariabel (baseline)” fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effektmål	Eksponerings- variabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI el. SD)	Opfølgningstid	Kommentar	
			Ja			Nej						
			N	Events (%) el. median (CI)	SD	N	Events (%) el. median (CI)	SD				
A1AT Registry Study Group 1998 [23]	Mortalitet	FEV ₁	Samlet	722	106 (14,7 %)		326	41 (12,6 %)		0,64 (0,43; 0,94)	7 år	Reduceret mortalitet ved behandling. Effekt ses primært i subgruppen med FEV ₁ 35-49 %
			< 35 %	392	89 (22,7 %)		90	25 (27,8 %)		0,83 (0,52; 1,33)		
			35-49 %	185	12 (6,5 %)		32	10 (31,3 %)		0,21 (0,09; 0,50)		
			≥ 50 %	145	5 (3,4 %)		204	6 (2,9 %)		0,75 (0,22; 2,56)		
Tirado- Conde et al., 2011 [28]	Mortalitet		Samlet	50	5 (10 %)		67	6 (9 %)		4,7 år	REDAAT-register	
Wenker et al., 1998 [31]	Mortalitet/ transplantati on		Samlet	443	59 + 13 (16,2 %)					38 mdr.	59 døde og 13 med transplantation	
Dowson et al., 2001 [40]	Mortalitet/ transplantati on		Samlet				43	3 + 1		2 år	3 dødsfald og 1 transplantation	
Seersholm et al., 1995 [34]	Overlevelse (median)	Index case	Index				252	49,4	CI: 42,4; 53,6	4,7		
			Non-index				145	69,3	CI: 65,9; 82,1	7,4		

Seersholm et al., 1995 [34]	Overlevelse (median)	Rygnin g	Ja	314	51,8	CI: 47,2; 56,1	4,7 for index, 7,4 for non-index
			Nej	63	66,8	CI: 65,3; 75,1	
Seersholm et al., 1998 [35]	Mortalitet	Index case	Index	27	16 (60 %)		Index: 5,4 år (3,9), Non-index: 10,6 år (5,8)
			Non-index	48	5 (10,4 %)		
			Samlet	472	56 (11,7 %)		4,3 år
Dawkins et al., 2009b [32]	Mortalitet	FEV ₁	< 30 %	100	23 (23 %)		Trinvis sammenhæng mellem dødelighed og sværhedsgrad af luftvejsobstruktion ved FEV ₁ .
			30-50 %	121	8 (6,6 %)		
			50-80 %	149	22 (14,8 %)		
			≥ 80 %	102	3 (2,9 %)		
			Samlet	462	54 (11,7 %)	4,3 år	
Dawkins et al., 2009b [32]	Mortalitet	DLCO	< 30 %	46	13 (50 %)		
			30-50 %	124	14 (11,3 %)		
			50-70 %	157	17 (10,8 %)		
			≥ 70 %	135	10 (7,4 %)		

Effekt mål: Livskvalitet

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen "Eksponeringsvariabel (baseline)" fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponerings- variabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI el. SD)	Opfølgningstid	Kommentar
			Ja			Nej					
			N	Events el. Δ/år	SD	N	Events el. Δ/år	SD			
McElvaney et al., 2017 (RAPID-OLE) [17]	SGRQ	A1AT	Tidlig start	76	1,19	(13,6)				2 år	
			Forsinket start	64	1,50	12,1					
Stockley et al., 2018 [37]	SGRQ	Samlet				370	0,66	IQR: -0,83; 2,37	7 år		
Needham et al., 2005 [45]	SGRQ	Samlet				86	-0,5	IQR: -2,2 – 1,4	3 år		
Dowson et al., 2001 [40]	SGRQ	Samlet				43	-4,32	SE 1,2	2 år		
Stolk et al., 2003 [38]	SGRQ	FEV ₁	Samlet			22	6,5	95 % CI -2,9; 17,5	30 mdr.		
			< 80 %			16	8,7	Range -2,9;19,8			
			≥ 80 %			6	0,6	Range -2,9-5,5			

Effekt mål: Progression af emfysem

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen "Eksponeringsvariabel (baseline)" fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponerings- variabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI el. SD)	Opfølgningstid	Kommentar
			Ja			Nej					
			N	Events el. Δ/år	SD	N	Events el. Δ/år	SD			
	A1AT	Tidlig start	76	-1,63	SE: 0,27				2 år		

Effekt mål: Progression af emfysem

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen "Eksponeringsvariabel (baseline)" fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponeringsvariabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95% CI el. SD)	Opfølgningstid	Kommentar
			Ja			Nej					
			N	Events el. Δ/år	SD	N	Events el. Δ/år	SD			
McElvaney et al., 2017 (RAPID-OLE) [17]	Lunge-densitet (PD15)	Forsinket start	64	-1,26	SE: 0,29						
Parr et al., 2006 [46]	Lunge-densitet (PD15)	FEV ₁	> 80 %			18	-1,2	-4,5;2,8	JT test -0,5 p < 0,595	2-3 år	<i>Annual progression over 2 years.</i>
			50-79 %			18	-2,5	-4,1;-0,2			
			30-49 %			20	-1,9	-4,2;-0,5			
			< 30 %			18	-1,9	-4,7;0,8			
Stolk et al., 2003 [38]	Lunge-densitet (PD15)	Samlet				22	-4,0	95 % CI -26,0; 18,0		30 mdr.	Follow-up 2,5 år <i>Change during 30 month period.</i>
Green et al., 2016 [6]	Lunge-densitet (PD15)	Samlet				76	-2,13	4,08			

Effekt mål: Lungefunktion – FEV₁

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen ”Eksponeringsvariabel (baseline)” fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponerings- variabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI el. SD)	Kommentar	
			Ja			Nej					
			N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD	N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD			
AIAT Registry Study Group 1998 [23]	FEV ₁	FEV ₁	Samlet	722	-51,8	SE 2,7	326	-56,0	SE 3,8	4,2 (-5,7; 14,2)	Effekt ses primært subgruppen med FEV ₁ 35-49 %, men modsat i ≥ 80 %
			< 35 %	392	-43,9	SE 3,4	90	-46,5	SE 6,2	2,6 (-11,3; 16,5)	
			35-49 %	185	-66,4	SE 5,0	32	-93,2	SE 11,1	26,8 (2,8; 50,9)	
			50-79 %	124	-73,7	SE 6,8	52	-81,2	SE 8,9	7,5 (-14,7; 29,6)	
			≥ 80 %	21	-63,0	SE 12,8	152	-39,2	SE 5,6	-23,8 (-50,9; 3,3)	
Wencker et al., 2001 [24]	FEV ₁	FEV ₁	Samlet	96	-34,3	SD 29,7	96	-49,2	SD 60,8	14,9 (SD 61,4)	Samme patienter analyseret før og efter behandlings-start
			< 30 %	25	-19,0	SD 18,0	25	-15,3	SD 38,5	- 3,7 (SD 48,6)	
			30-65 %	60	-37,8	SD 25,0	60	-49,3	SD 43,4	11,6 (SD 48,8)	
			> 65 %	11	-48,9	SD 54,9	11	-122,5	SD 108	73,6 (SD 107,0)	
Seersholm et al., 1997 [27]	FEV ₁	FEV ₁	Samlet	198	-53,0	SD 37,6	97	-74,5	SD 59,6	21,5, p = 0,02	Effekt ses primært i subgruppen med baseline FEV ₁ 31-65 %, men modsat i FEV ₁ > 65 %
			≤ 30 %	75	-24,2	SD 23,6	27	-30,9	SD 36,3	6,7, p = 0,6	
			31-65 %	112	-61,8	SD 25,3	58	-82,8	SD 49,3	21,0, p = 0,04	
			> 65 %	11	-162,0	SD 28,7	12	-140,0	SD 83,2	-22,0, p = 0,7	
	FEV ₁	FEV ₁	Samlet	124	10,6	SD 21,4	40	-37,0	SD 12,1	47,6, p = 0,05	

Effekt mål: Lungefunktion – FEV₁

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen ”Eksponeringsvariabel (baseline)” fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponerings- variabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI el. SD)	Kommentar
			Ja			Nej				
			N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD	N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD		
Tonelli et al., 2009 [25]		< 30 %	30	0,86	SD 17,6	3	20,1	SD 31,1	19,24, p = 0,59	Positiv effekt i 30–65 % men modsat i > 65 %
		30-65 %	79	2,08	SD 24,0	10	-51,9	SD 18,1	54, p = 0,07	
		> 65 %	15	-108,7	SD 17,3	27	-29,2	SD 15,3	-79,5, p < 0,001	
Barros-Tizón et al., 2012 [29]	FEV ₁	Samlet	127	-30	SD 30	127	-100	SD 90	p < 0,05	Samme patienter analyseret før og efter behandlingsstart. Fald over 18 måneder
Tirado-Conde et al., 2011 [28]	FEV ₁	Samlet	50	-14,4	111,8	67	-1,2	181,7	p = 0,61	Obs. m. kontrol. Spansk REDAAT- register. Follow-up: 4,7 år.
Wencker et al., 1998 [31]	FEV ₁	Samlet	287	-57,1	31,1				ANOVA > 30 % vs. 30-65 % p = 0,0008	Minimum 1 års substbeh. Typisk to års beh. Alle rygestop 3 mdr inden inklusion. Never- smokers fik beh. 5 år senere end ex- smokers Mean Follow-up 37,8 (18,9) måneder.
		> 30%	108	-35,6	21,3					
		30-65 %	164	-64,0	26,4					
		> 65 %	15	-124,0	46,5					
	FEV ₁	Samlet	20	-35,6						

Effekt mål: Lungefunktion – FEV₁

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen ”Eksponeringsvariabel (baseline)” fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponerings- variabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI el. SD)	Kommentar	
			Ja			Nej					
			N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD	N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD			
Schwaiblmair et al., 1997 [30]		< 35 %	7	31							
		≥ 35 %	13	38							
Green et al., 2015 [41]	FEV ₁	FEV ₁	50-80 %				172	-56,3			
Hutchison et al., 2002 [42]	FEV ₁	Samlet					194	-66,3	46,3		
Knebel et al., 1999 [44]	FEV ₁	Samlet					20	År 1: 153 mL År 2: 239 mL			
Needham et al., 2005 [45]	FEV ₁	Samlet					87	-41,0	IQR: -96;15		
Stockley et al., 2018 [37]	FEV ₁ (% af forventet /år)	Samlet					370	-1,02	IQR: -1,99; -0,03		
Dawkins et al., 2009a [33]	FEV ₁	FEV ₁	Samlet				101	-49,9	7,4		
			< 30 %				19	-8,1	9,6		
			30-50 %				38	-51,9	7,6		Fald i FEV ₁ er størst blandt patienter med moderat sygdom
			50-80 %				26	-90,1	19,7		
			> 80 %				18	-31,6	19,3		
Dowson et al.,	FEV ₁	Samlet				43	67,0	SE 14,0			

Effekt mål: Lungefunktion – FEV₁

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen ”Eksponeringsvariabel (baseline)” fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponeringsvariabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI) el. SD)	Kommentar	
			Ja			Nej					
			N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD	N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD			
2001 [40]											
Parr et al., 2006 [46]	FEV ₁	FEV ₁	> 80 %	18	-83,1	-190,8;-32,8	JT-test 3,56 p<0,001	<i>The rate of progression in FEV1 was significantly associated with disease stage (p=0.001), with the highest decline observed in group 2 and the lowest in group 4</i>			
			50-79 %	18	-108,9	-234,4;-73,5					
			30-49 %	20	-54,8	-82,4;-17,8					
			< 30 %	18	-30,61	-45,9;4,9					
Eksponeringsvariabel: Rygning											
Tonelli et al., 2009 [25]	FEV ₁	Rygning	Samlet	124	10,6	SD 21,4	40	-37,0	SD 12,1	47,6, p = 0,05	
			Aldrig	19	-25,1	SD 49,5	15	-38,4	SD 12,1	Effekt primært for tidligere rygere	
			Tidligere	105	24,2	SD 25,7	23	-41,2	SD 22,5		65,4, p = 0,05
			Nuværende	0	-	-	2	-	-		-
Green et al., 2015 [41]	FEV ₁	Rygning	Aldrig				161	-41,6	-3,4; -77,7		
			Tidligere				510	-37,0	-10,0; -76,1		
			Nuværende				28	-16,0	-8,1;-56,6		

Effekt mål: Lungefunktion – FEV₁

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen ”Eksponeringsvariabel (baseline)” fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponeringsvariabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI el. SD)	Kommentar
			Ja			Nej				
			N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD	N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD		
Piitulainen et al., 1999 [47]	FEV ₁	Rygning								
		Aldrig				211	-47	-41;-53		
		Tidligere				351	-41	-36;-48		
		Nuværende				46	-70	-58;-82		
		Samlet	287	-57,1	31,1					
Wencker et al., 1998 [31]	FEV ₁	Rygning								
		Aldrig								
		Tidligere								
Eksponeringsvariabel: alder										
		Samlet	100	-54,06	164,62					
Fähndrich et al., 2017 [26]	FEV ₁	Alder								
		25-39 år	9	-147,57	163,59					
		40-59 år	51	-52,66	191,38					
		> 60 år	40	-34,80	118,9					
									Tysk AATDR-register, kun data for PIZZ genotype (n = 876). De fleste har modtaget substitutionsbehandling. Follow-up 7,89 år.	

Effekt mål: Lungefunktion - DLCO

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen "Eksponeringsvariabel (baseline)" fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponeringsvariabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI) el. SD)	Opfølgningstid	Kommentar
			Ja			Nej					
			N	Events el. Δ/år	SD	N	Events el. Δ/år	SD			
Schwaiblmair et al., 1997 [30]	DLCO	Samlet	20	-1,6					3 år		
Fähndrich et al., 2017 [26]	TLCO	Alder	Samlet	116	-0,17	0,70				4,9 år	
			25-39 år	8	-0,09	0,39					
			40-59 år	67	-0,13	0,60					
			> 60 år	41	-0,24	0,89					
Needham et al., 2005 [45]	TLCO	Samlet				87	-0,21	IQR: -0,37; -0,04	3 år		
Dowson et al., 2001 [40]	DLCO	Samlet				43	1,07	SE 0,21	2 år		

Effekt mål: Bivirkninger

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen "Eksponeringsvariabel (baseline)" fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponeringsvariabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI) el. SD)	Opfølgningstid	Kommentar
			Ja			Nej					
			N	Events el. Δ/år	SD	N	Events el. Δ/år	SD			
McElvaney et al., 2017 (RAPID-OLE) [17]	Bivirkninger (Serious TEAE)	A1AT	Tidlig start	76	28 (36,8 %)					2 år	
			Forsinket start	64	23 (35,9 %)						
			Glassia 60 mg/kg	33	3 (9,1 %)						24 uger

Effekt mål: Bivirkninger

Tabellen viser resultater fra observationsstudier, som rapporterer information om mortalitet og transplantation. Af kolonnen ”Eksponeringsvariabel (baseline)” fremgår det, hvis studiet rapporterer resultater for subgrupper som følge af særlige baselinekarakteristika.

Studie	Effekt mål	Eksponerings- variabel (baseline)	Substitutionsbehandling					Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI) el. SD	Opfølgningstid	Kommentar
			Ja			Nej				
			N	Events el. Δ/år	SD	N	Events el. Δ/år			
Sandhaus et al., 2014 [18]	Bivirkninger (SAE)	Prolastin 60 mg/kg	17	1 (5,9 %)						
Stocks et al., 2010 [20]	Bivirkninger (SAE)	Prolastin-C	12	0 (0 %)				24 uger		
		Prolastin	12	2 (16,7 %)						
Stoller et al., 2002 [21]	Bivirkninger (SAE)	Respitin 60 mg/kg	14	0				24 uger		
		Prolastin	14	1 (7,1 %)						
Wencker et al., 1998 [31]	Bivirkninger (SAR)	Samlet	443	5				38 mdr.		

Medicinrådets protokol for vurdering af human alfa-1-antitrypsin til behandling af alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin vurdering på. Tages en vurdering af et nyt lægemiddel op af egen drift af Medicinrådet, betyder det, at sekretariatet og fagudvalget varetager al litteratursøgning og analyse uden involvering af en ansøger.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. marts 2019
Ikrafttrædelsesdato	26. marts 2019
Dokumentnummer	39696
Versionsnummer	1.1

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 26. marts 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Human alfa-1-antitrypsin	6
5	Klinisk spørgsmål	6
5.1	Valg af effektmål	6
6	Andre overvejelser	11
6.1	Vurdering af behandlingseffekt i forhold til sværhedsgrad af emfysem ved behandlingsstart	11
6.2	Forslag til systematisk indsamling af data ved anvendelse af behandlingen	11
7	Litteratursøgning	11
8	Databehandling og analyse	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Versionslog	17

1 Lægemiddelinformationer

Handelsnavn og firma (produkter med markedsføringstilladelse i Danmark)	Respreeza, CSL Behring Prolastina, Grifols
Generisk navn	Human alfa-1-antitrypsin
ATC-kode	B02AB02
Virkningsmekanisme	Human alfa-1-antitrypsin udvundet fra humant plasma gives for at øge plasmakoncentrationen af alfa-1-antitrypsin hos patienter med svær alfa-1-antitrypsinmangel med henblik på at forhale udviklingen af emfysem.
Administration/dosis	60 mg/kg legemsvægt én gang ugentligt ved intravenøs infusion
EMA-indikation	<p>Respreeza: Respreeza er indiceret til vedligeholdelsesbehandling med henblik på at forhale progression af emfysem hos voksne med dokumenteret alvorlig alfa-1-proteinasehæmmer-mangel (f.eks. genotyperne PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Patienten skal være i optimal farmakologisk og ikkefarmakologisk behandling og udvise tegn på progredierende lungesygdom (f.eks. lavere forceret ekspirationsvolumen pr. sekund (FEV₁) end forventet, forringet gangkapacitet eller et øget antal eksacerbationer) ifølge evaluering af en læge, der har erfaring i behandling af alfa-1-proteinasehæmmer-mangel.</p> <p>Prolastina: Prolastina er indiceret til langvarig supplerende behandling til patienter med alfa-1-proteinaseinhibitormangel (fænotyper PiZZ, PiZ(null), Pi (null,null) og PiSZ) inden for grænsen for moderat obstruktiv lungefunktion (FEV₁ 35-60 %) og vurderingen af den kliniske tilstand (funktionsnedsættelsen).</p>

2 Forkortelser

A1AT:	Alfa-1-antitrypsin
CI:	Konfidensinterval
CT:	<i>Computed Tomography</i>
D _{LCO} :	<i>Carbon monoxide diffusing capacity</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
FEV ₁ :	Forceret ekspiratorisk volume i 1 sekund
FVC:	Forceret vital kapacitet
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ISWT:	<i>Incremental shuttle walk test</i>
KOL:	Kronisk obstruktiv lungesygdom
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
SGRQ:	<i>St. George's respiratory questionnaire</i>
6MWT:	6 minutters gangtest

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af human alfa-1-antitrypsin som mulig standardbehandling af patienter med lungeemfysem som følge af alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel. I protokollen angives en definition af population, komparator og effektmål som vurderingen skal baseres på, samt de metoder der anvendes til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af Medicinrådets beslutning om at vurdere human alfa-1-antitrypsin til patienter med alvorlig alfa-1-antitrypsin den 30. januar 2019. Således er vurderingen taget op af egen drift af Medicinrådet.

Protokollen danner grundlag for vurdering af human alfa-1-antitrypsin sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, vil blive belyst med en sammenlignende analyse mellem human alfa-1-antitrypsin og placebo af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 2). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Alfa-1-antitrypsin (A1AT), også kaldet alfa-1-proteinasehæmmer, er et protein, der dannes i leveren og transporteres til lungerne, hvor det uøver sin funktion. Ved betændelsesreaktioner i lungerne aktiveres neutrofile granulocytter. Disse frigiver et enzym, som kan nedbryde proteiner, kaldet neutrofil elastase [1]. Funktionen af neutrofil elastase er at nedbryde betændelsesvæv. A1AT inaktiverer neutrofil elastase, men hos personer med A1AT-mangel fører manglende regulering til nedbrydning af lungevævet. Derved dannes store luftrum, som ikke tømmes ved udånding, også kaldet emfysem. Emfysem kan påvises radiologisk vha. røntgen eller CT (computed tomografi) af lungerne, og gentagne CT-scanninger kan anvendes til at følge udviklingen af emfysem i form af tab af lungevæv (faldende lungedensitet) [2–6]. Et A1AT-niveau på mindst 25-30 % af det normale er nødvendig for en normal beskyttelse af lungevævet [1]. I nogle tilfælde kan A1AT-mangel føre til levercirrose hos spædbørn og voksne som følge af ophobning af defekt protein i levercellerne. Der er ingen dokumenteret effekt af behandling med humant alfa-1-antitrypsin på udviklingen af leversygdom.

A1AT-mangel diagnosticeres ved måling af niveauet af A1AT-protein i blodet. De fleste (men ikke alle) patienter med emfysem udvikler KOL. KOL diagnosticeres ved undersøgelse af lungefunktionen. Udvikling af KOL ses specielt hos rygere, som kan udvikle emfysem i en tidlig alder (ca. 40-årsalderen). Disse patienter har en markant nedsat livslængde i forhold til den øvrige befolkning [7–9]. Ved svær emfysemudvikling har patienter en øget risiko for eksacerbationer (akut sygdomsforværring), hyppige indlæggelser og kan ved meget svær sygdom have behov for konstant iltbehandling.

A1AT-mangel er en arvelig sygdom, hvor symptomer oftest ses hos patienter, hvor begge gener er involverede (recessiv arvelig sygdom) [1]. Produktionen af A1AT kontrolleres af et genpar på kromosom 14. A1AT er en del af proteinaseinhibitorsystemet, og initialerne Pi bruges derfor til at beskrive de enkelte genotyper. Den normale allel kaldes M, og de vigtigste mutationer kaldes S og Z. En person med én normal allel og én allel med en Z-mutation benævnes således PiMZ. Sværhedsgraden af A1AT-mangel og dermed risikoen for at udvikle emfysem afhænger af genotypen (se tabel 1) [10].

Tabel 1. Genotyper og risiko for udvikling af emfysem

Genotype	Serum-A1AT	Risiko for emfysem
PiMM	Normal	Nej
PiMZ, PiSZ	Let nedsat	Ingen til let øget risiko
PiZZ	Meget nedsat	Meget øget risiko

Incidensen i Danmark er ca. 1 pr. 1.600 nyfødte, svarende til at der fødes ca. 40 børn med alvorlig A1AT-mangel (PiZZ) om året [1,10]. Kun få af disse patienter, specielt rygere, vil udvikle lungesygdom, mens ca. 10 % vil udvikle levercirrose [11]. Udvikling af lungeemfysem/KOL i tidlig alder eller leversygdom uden kendt årsag burde vække mistanke om A1AT-mangel og dermed bestemmelse af A1AT-niveau i blodet.

4.1 Nuværende behandling

Retningslinjer for behandling af A1AT-mangel hos emfysepatienter i Danmark omfatter ingen behandlinger, som kan påvirke udviklingen af emfysem. Behandlingsmålet er derfor symptomlindring, dvs. at lindre åndenød og nedsætte risikoen for forværringer (eksacerbationer). Den centrale behandling er rygestop hos patienter, som er rygere. Den medicinske behandling følger retningslinjerne for behandling af KOL og består primært af inhalationspræparater i form af bronkieudvidende midler og eventuelt kortikosteroider [12,13].

I senere stadier af sygdommen har patienter typisk behov for iltbehandling og kan i sidste ende være kandidater til lungetransplantation eller operation, hvor lungevolumen reduceres.

4.2 Human alfa-1-antitrypsin

Human A1AT udvindes af humant plasma og gives for at øge koncentrationen af A1AT hos patienter med mangel på dette protein. Målet med behandlingen er at reducere udviklingen af emfysem ved at genetablere den beskyttende effekt af A1AT.

Den anbefalede dosis er 60 mg/kg legemsvægt én gang ugentligt som intravenøs infusion [14].

Der findes to produkter, som er godkendt til markedsføring i Danmark, Prolastina og Respreeza. Begge produkter indeholder human A1AT og markedsføringstilladelse er udstedt i hhv. 2006 og 2016. Ingen af produkterne er aktuelt markedsført i Danmark og kan derfor kun anvendes efter udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Der findes andre produkter med markedsføringstilladelse i andre lande.

5 Klinisk spørgsmål

Hvad er værdien af human alfa-1-antitrypsin sammenlignet med gældende standardbehandling til emfysepatienter med alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel?

Population

Patienter med dokumenteret alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel (genotype PiZZ) og påvist progredierende emfysem. Patienter skal være ikkerygere eller ophørt med rygning min 6 mdr. før behandling og have A1AT serumkoncentration $\leq 11 \mu\text{M}$ og FEV₁ 35-70 % af forventet.

Intervention

Human alfa-1-antitrypsin i tillæg til gældende symptomlindrende behandling, som beskrevet i afsnit 4.2.

Komparator

Placebo i tillæg til gældende symptomlindrende behandling.

Effektmål

Se 5.1.

5.1 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. Medicinrådets ansøgningskema. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets metodehåndbog. Det skal begrundes, hvis der i vurderingen afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel*
Dødelighed og transplantation	Kritisk	Dødelighed	Median tid til død eller transplantation	2 år	-
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring i St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) fra baseline	4 point*	2 point
Funktionskapacitet	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring i gangdistance målt ved 6MWT fra baseline <i>alternativt</i> Ændring i gangdistance målt ved ISWT fra baseline	6MWT: 30 m* ISWT: 48 m*	6MWT: 15 m ISWT: 24 m
Progression af emfysem	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring i lunge densitet fra baseline ved CT (PD15)	2,89 g/L*	1,45 g/L
Lungefunktion	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring i FEV ₁ fra baseline	100 mL*	50 mL
			Ændring i DLCO fra baseline	1,1 ml/min/mmHg*	0,55 ml/min/mmHg
Bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med alvorlige uønskede hændelser (SAEs)	5 %-point	2,5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen	-	-

*Den mindste klinisk relevante forskel skal være opnået mellem grupperne efter 5 års opfølgningstid.

Udviklingen af emfysem sker over en lang årrække, og sygdommen er sjælden. Formålet med behandling med human alfa-1-antitrypsin er at forhale udviklingen af emfysem ved at hæve plasmakoncentrationen af alfa-1-antitrypsin hos patienter, som ikke selv danner tilstrækkelig af proteinet. I kliniske studier betyder det, at forskelle mellem grupperne opstår, når den behandlede gruppes lungeemfysem udvikler sig langsommere end den ubehandlede gruppe. Det er derfor fagudvalgets vurdering, at behandlingen ikke forventes at kunne forbedre patienternes tilstand, men derimod sænke hastigheden, hvormed den forværres. Man må derfor forvente, at behandlingen skal gives over en årrække, før en klinisk betydende forskel mellem grupperne indtræffer. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at de mindste klinisk relevante forskelle mellem grupperne bør være opnået efter 5 års behandling. Dette gælder for alle effektmål fraset dødelighed og transplantation, som opgøres som medianværdi.

Kritiske effektmål

Dødelighed og transplantation. De hyppigste dødsårsager hos patienter med svær A1AT-mangel er emfysem og leversygdom [9]. Risikoen for at dø er afhængig af patientens rygevaner. Flere skandinaviske studier har vist, at patienter med A1AT-mangel, der aldrig har røget, har en dødelighed svarende til baggrundsbefolkningen. Rygere med alvorlig A1AT-mangel har derimod en markant nedsat levetid i forhold til normalbefolkningen [8,9]. Nogle patienter vil blive tilbudt en lungetransplantation, når deres symptomer og objektive tegn og måling af lungeskade er tilstrækkeligt svære. Blandt transplanterede patienter er cirka 50 % fortsat i live efter 8 år [15]. Fagudvalget er klar over, at effekten af en reduktion i udviklingen af emfysemsygdommen som følge af behandling med A1AT på dødeligheden vil kræve en længere opfølgning end de 2-4 år og et større antal patienter end inkluderet i de hidtidige kliniske studier [16]. Det forventes derfor ikke, at der indenfor de nærmeste år vil foreligge modne data fra randomiserede studier, der kan dokumentere, at behandling reducerer dødeligheden. Fagudvalget vurderer trods dette forhold, at det væsentligste mål med behandling er at nedsætte risikoen for tidlig død. Da lungetransplantation er en livsforlængende behandling for patienter, som forventeligt ville dø indenfor en relativt kort tidsperiode uden transplantation, ønsker fagudvalget at vurdere effekten på det sammensatte effektmål dødelighed og transplantation. Effektmålet betragtes som kritisk for vurderingen.

Resultaterne ønskes opgjort som median tid til død eller transplantation. Behandling med alfa-1-antitrypsin indebærer ugentlige injektioner resten af livet, hvilket kan påvirke patientens livskvalitet i hverdagen negativt. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forbedring i median tid til død eller transplantation på 2 år er klinisk relevant.

Livskvalitet påvirkes i tiltagende grad hos patienter med alvorlig A1AT-mangel. Det sker som en konsekvens af de følgesygdomme (f.eks. leversygdom og lungesygdom), som kan opstå. Fagudvalget anser livskvalitet som et kritisk effektmål i vurderingen af behandling med human alfa-1-antitrypsin. Livskvalitet relateret til lungesygdom ønskes opgjort ved brug af The St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), som er et valideret spørgeskema til måling af livskvalitet hos patienter med respiratoriske sygdomme, herunder A1AT-mangel. Spørgeskemaet er opdelt i tre subskalaer: symptomer (Symptoms), aktivitet (Activity) og psykosocial påvirkning (Impacts). Symptomdomænet vedrører respiratoriske symptomer, herunder frekvens og sværhedsgrad. Aktivitetsdomænet vedrører aktiviteter, som påvirkes af vejrtrækningsbesvær, f.eks. dagligdagsaktiviteter og fysisk aktivitet. Det psykosociale domæne dækker en række aspekter, der vedrører social funktion og psykiske forstyrrelser som følge af en respiratorisk sygdom. Resultatet kan opgøres for hver af de tre domæner og som en total score. Scoren for hver subskala og det totale score varierer fra nul (ingen påvirkning) til 100 (maksimal påvirkning) [17]. Højere score indikerer en dårligere livskvalitet.

Den mindste klinisk relevante forskel i livskvalitet målt med SGRQ har i en undersøgelse vist at være cirka 4 point [18]. Da behandlingsmålet er at forhale udviklingen af emfysem, forventes behandlingen at kunne reducere et fald i livskvalitet, svarende til en stigning i SGRQ-score. Fagudvalget har diskuteret muligheden for at opgøre effekten på livskvalitet som andelen af patienter i studierne, der oplever en forværring svarende til mindst 4 point. Da livskvalitetsmål er forbundet med stor varians, og sygdommen udvikler sig over adskillige år, er det dog ikke forventeligt, at en betydende andel af patienter i studierne vil opleve en ændring på 4 point i løbet af den relativt korte opfølgningstid, som fremgår af studierne.

Fagudvalget vurderer i stedet, at en gennemsnitlig forskel på 4 point i samlet SGRQ-score mellem grupperne, svarende til den mindste klinisk relevante forskel, skal være opnået indenfor 5 års behandling.

Funktionskapacitet spiller en central rolle i vurderingen af patienter med kroniske lungesygdomme. Funktionskapacitet anvendes bl.a. til vurdering af prognose og behandlingsrespons. Der findes flere forskellige test, som kan anvendes til vurderingen af funktionskapacitet hos patienter med A1AT, hvor 6-

minutters gangtest (6MWT) og *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT) er blandt de hyppigst anvendte og bedst validerede. Der er flere studier, som viser, at de to gangtest (særligt 6MWT) er korreleret med forskellige kliniske outcomes, herunder dødelighed og risiko for hospitalsindlæggelse, og fagudvalget anser derfor effektmålet som et kritisk effektmål i vurderingen [19]. Fagudvalget ønsker at vurdere funktionskapacitet på 6MWT. I tilfælde, hvor der ikke findes data på 6MWT, kan ISWT anvendes i stedet.

6MWT

6-minutters gangtest er et validt og reproducerbart mål for funktionskapacitet. I testen bliver patienterne bedt om at gå så langt som muligt på seks minutter. Den tilbagelagte distance i meter er det primære resultat fra testen. Hos patienter med KOL er der observeret en korrelation mellem kortere gangdistance og en øget risiko for død. Testen har også vist sig at korrelere til risikoen for hospitalsindlæggelse, mål for lungefunktion og patienternes livskvalitet. Flere studier har undersøgt den mindste klinisk relevante forskel for 6MWT hos patienter med kroniske lungesygdomme [19]. Hovedparten af studierne inkluderer patienter med KOL i varierende sværhedsgrad (fra moderat til meget svær KOL). Ud fra den tilgængelige evidens har fagudvalget fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 30 meter.

ISWT

Incremental Shuttle Walking Test er også en velvalideret, reproducerbar gangtest. Testen udføres på en 10 meter bane. For patienter med KOL er vist tilsvarende korrelationer for ISWT som for 6MWT; det er dog baseret på et mere begrænset evidensgrundlag. Den mindste klinisk relevante forskel for ISWT er undersøgt i et studie hos patienter med KOL, som deltog i et 7-ugers rehabiliteringsprogram. I studiet bestemte man den mindste klinisk relevante forskel til 48 meter [20]. Baseret på den tilgængelige evidens har fagudvalget fastsat den mindste klinisk relevante forskel til 48 meter.

Progression af emfysem er det mest direkte mål for udviklingen af emfysem og opgøres som fald i lungedensitet (g/L). Lungedensiteten kan måles radiologisk ved CT-scanning. CT-billeder er digitale, og for hvert punkt i billedet er angivet et tal. Røntgenstråler svækkes ved passage gennem kroppens væv, og tallet svarer til vævets densitet i det pågældende punkt. Erfaringen har vist, at det mest følsomme mål for ændringer i lungens densitet over tid er 15 % percentilen (PD15). PD15 er defineret ved, at for en given lunge har væv svarende til nøjagtig 15 % af lungens volumen en densitet, der er lavere end den pågældende lunges PD15-værdi.

En rask lunge har en densitet på cirka 200 g/L, og op mod 1/3 af lungevævet kan være beskadiget, før patienten udviser tegn på sygdom i form af unormal spirometri [21]. Et systematisk review og metaanalyse har undersøgt sammenhængen mellem lungedensitet målt ved CT og mere gængse kliniske mål for lungefunktion. Studiet fandt en signifikant korrelation mellem lungedensitet målt ved CT og parametrene FEV₁, FEV₁/FVC, diffusionskapacitet (D_{LCO}), livskvalitet målt ved SGRQ, mortalitet og eksacerbationsrate [21]. Et studie har undersøgt sensitiviteten af lungedensitet målt ved CT som markør for progression af emfysem og fandt, at lungedensitet ved CT er cirka 2,5 gange mere følsomt end FEV₁ og D_{LCO} [22]. Lungedensitet er derfor også anvendt som primært effektmål i det største randomiserede studie af behandling med human A1AT.

Fagudvalget vurderer på den baggrund, at lungedensitet er et kritisk effektmål til vurdering af, hvorvidt behandling med alfa-1-antitrypsin kan forhale udviklingen af emfysem hos patienter med svær alfa-1-antitrypsinmangel. Der findes ikke en internationalt anerkendt mindste klinisk relevant forskel for effektmålet. I et abstract fra 2018 foreslås, baseret på statistiske analyser, at et fald på -2,89 g/L er den mindste klinisk relevante forskel [21]. Fagudvalget baserer vurderingen på denne endnu ikke validerede mindste klinisk relevante forskel, og da der er tale om livslang behandling, bør denne forskel være opnået indenfor 5 år.

Vigtige effektmål

Lungefunktion vurderes i denne sammenhæng som et vigtigt effektmål, da nedsat lungefunktion er forbundet med betydelig morbiditet (f.eks. øget risiko for eksacerbationer og nedsat livskvalitet). Der findes ikke ét enkelt effektmål for lungefunktion, som isoleret set afspejler patientens lungefunktion. Mål for lungefunktion er generelt behæftet med en vis variation, som vil betyde, at en kontrolleret undersøgelse vil kræve et stort antal forsøgsdeltagere for at kunne bekræfte en eventuel behandlingseffekt. Fagudvalget ønsker at basere vurderingen af lungefunktion på FEV₁ og diffusionskapacitet (D_{LCO}).

FEV₁

FEV₁ er et afledt mål for lungesygdom ved emfysem. Det er ikke direkte relateret til emfysem, som særligt påvirker alveolerne, men er i højere grad et udtryk for obstruktion i bronkierne. FEV₁ er udtryk for, hvor mange liter luft patienten forceret kan udånde på det første sekund af en udånding. En FEV₁ under 80 % af den forventede normalværdi betragtes som nedsat. FEV₁ og FVC (forceret vitalkapacitet) anvendes i klinisk praksis til at stille diagnosen KOL og følge udviklingen af KOL. Foruden evaluering af patienter i klinisk praksis er effektmålet også hyppigt anvendt i kliniske studier. En fælles gruppe under *American Thoracic Society* og *European Respiratory Society* har tidligere omtalt en FEV₁ mellem 100-140 mL som en betydende ændring [23]. En ændring på 100 mL har i en tidligere undersøgelse vist sig at være forbundet med en mærkbar ændring efter patienternes opfattelse [24]. På denne baggrund fastsætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til 100 mL.

D_{LCO}

Lungediffusionskapacitet er udtryk for, hvor effektiv udvekslingen af ilt og CO₂ i alveolerne er. Det er således et mere direkte mål for graden af emfysem end FEV₁. Der findes kun få undersøgelser af mindste klinisk relevante forskelle for D_{LCO}. En nylig undersøgelse i patienter med svær til meget svær KOL, som kandiderer til volumenreducerende kirurgi, har med udgangspunkt i etablerede mindste kliniske forskelle for SGRQ, 6MWT og FEV₁ fastsat en mindste klinisk relevant forskel for D_{LCO} til 1,1 ml/min/mmHg [25]. Fagudvalget fastsætter på denne baggrund den mindste klinisk relevante forskel til 1,1 ml/min/mmHg.

Bivirkninger kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling. For randomiserede studier er forskellen i andelen af patienter, som oplever uønskede hændelser (SAE/AE) i interventionsgruppen sammenlignet med komparatorgruppen, den andel af patienter, som må formodes at opleve bivirkninger. Bivirkninger vurderes derfor ud fra andelen af patienter, som oplever minimum en alvorlig uønsket hændelse (serious adverse events, SAE). Da behandlingen er livslang, accepteres kun en mindre forskel i forekomsten af alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point er klinisk relevant.

Fagudvalget vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for alfa-1-antitrypsin med henblik på at belyse bivirkningsprofilen iht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne.

Mindre vigtige effektmål

Eksacerbationsrate. En eksacerbation er en akut forværring af patientens respiratoriske symptomer, som er udover dag til dag-variationen, og som kræver behandling med prednisolon og/eller antibiotika eller indlæggelse. Det medfører stort ubehag for patienten og er i svære tilfælde en potentielt livstruende tilstand. En reduktion i udviklingen af emfysem som konsekvens af behandling med alfa-1-antitrypsin forventes at kunne medføre en reduktion i risikoen for at udvikle eksacerbationer. Da risikoen for eksacerbationer er særligt forøget hos patienter med fremskredet emfysem, er det usikkert, om en forskel i antal eksacerbationer kan påvises blandt de patienter, som er inkluderet i de kliniske studier. Det skyldes, at patienternes emfysem muligvis ikke er tilstrækkelig fremskredent. Fagudvalget har derfor vurderet, at eksacerbationsraten er et mindre vigtigt effektmål for vurderingen af behandlingen.

Infektioner, indlæggelser. Risikoen for infektion og indlæggelse stiger, efterhånden som patientens emfysem udvikler sig og er derfor højst blandt patienter med fremskreden emfysem. Ligesom for eksacerbationsraten forventes det ikke nødvendigvis, at kliniske studier vil kunne dokumentere en forskel i hændelsesraterne for disse effektmål pga. mulig sjælden hyppighed og sværhedsgrad af emfysem hos inkluderede patienter samt relativt kort opfølgningstid på 2-4 år. Fagudvalget har derfor vurderet, at indlæggelser og infektioner er mindre vigtige effektmål i vurderingen af A1AT-behandling.

6 Andre overvejelser

6.1 Vurdering af behandlingseffekt i forhold til sværhedsgrad af emfysem ved behandlingsstart

Da målet med behandling er at bremse emfysemudviklingen, synes det rationelt at opstarte behandling så tidligt som muligt. Der er imidlertid nogle prognostiske faktorer (f.eks. rygning), som kan påvirke sygdomssværhedsgraden og hastigheden, hvormed emfysemet udvikles. Klinisk erfaring har desuden vist, at visse patienter trods lavt A1AT-niveau har langsomt progredierende emfysem, hvor behandlingsindikationen kan synes begrænset.

Fagudvalget ønsker ud fra den tilgængelige evidens at vurdere, hvorvidt sværhedsgraden af emfysem og eventuelt andre faktorer som lungefunktion og rygning ved behandlingsstart har betydning for behandlingseffekten, og om der på den baggrund kan opstilles specifikke kriterier for opstart og eventuelt seponering af behandling.

6.2 Forslag til systematisk indsamling af data ved anvendelse af behandlingen

Fagudvalget ønsker som led i vurderingen af alfa-1-antitrypsin at fremsætte forslag til krav om systematisk indsamling af data ved anvendelse af behandlingen (protokolleret ibrugtagning).

Fagudvalget vil angive, hvilke undersøgelser der bør udføres og med hvilket interval, såfremt behandlingen anbefales som standardbehandling.

7 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer reviewede publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs public assessment report(s).

Sekretariatet foretager en litteratursøgning efter randomiserede kontrollerede studier samt studier af langtidseffekter ved behandling med human A1AT. Emfysemudviklingen sker gradvist over mange år, og behandlingsmålet er at reducere risikoen for tidlig død. Da lægemidler af typen human alfa-1-antitrypsin har været markedsført i mange år, ønsker fagudvalg og sekretariat derfor at undersøge, om der foreligger randomiserede eller observationelle studier, som kan belyse behandlingens langsigtede effekter, særligt på overlevelse.

Der bliver gennemført søgninger i følgende bibliografiske databaser:

- MEDLINE via Ovid (inkl. deldatabaser, således at også referencer, som endnu ikke er indekseret i MEDLINE, er blevet identificeret)
- Embase via Ovid

- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) via Cochrane Library.

Søgestreng: MEDLINE via Ovid.

- #1 exp alpha 1-Antitrypsin Deficiency/ or (antitrypsin* adj4 deficienc*).mp.
- #2 exp alpha 1-Antitrypsin/ or ("alpha 1" adj4 (antitrypsin* or proteinase* or protease*)).mp. or A1PI*.mp.
- #3 (prolastin* or aralast* or zemaira* or respreeza* or glassia*).mp.
- #4 2 or 3
- #5 1 and 4
- #6 exp Clinical Trials as topic/ or Randomized Controlled Trials as Topic/ or randomized controlled trial/ or Random Allocation/
- #7 (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt.
- #8 ((clinical adj trial\$) or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)) or placebo\$ or randomly allocated or (allocated adj2 random\$)).tw.
- #9 or/6-8
- #10 case report.tw. or letter/ or historical article/
- #11 9 not 10
- #12 Epidemiologic studies/ or exp case control studies/ or exp cohort studies/ or Cross-sectional studies/
- #13 (Case control or (cohort adj (study or studies)) or Cohort analy\$ or (Follow up adj (study or studies)) or (observational adj (study or studies)) or Longitudinal or Retrospective or Cross sectional).tw.
- #14 12 or 13
- #15 14 not 10
- #16 11 or 15
- #17 5 and 16
- #18 limit 17 to (english or danish or swedish or norwegian)

Søgestreng: Embase via Ovid.

- #1 (antitrypsin* adj4 deficienc*).mp. or exp alpha 1 antitrypsin deficiency/
- #2 (prolastin* or aralast* or zemaira* or respreeza* or glassia*).mp. or exp alpha 1 antitrypsin concentrate/
- #3 ("alpha 1" adj4 (antitrypsin* or proteinase* or protease*)).mp. or exp alpha 1 antitrypsin/
- #4 2 or 3
- #5 1 and 4
- #6 Clinical study/ or Case control study/ or Family study/ or Longitudinal study/ or Retrospective study/ or (Prospective study/ not Randomized controlled trials/)
- #7 Cohort analysis/ or (Cohort adj (study or studies)).mp.
- #8 ((Case control adj (study or studies)) or (follow up adj (study or studies)) or (observational adj (study or studies)) or (epidemiologic\$ adj (study or studies)) or (cross sectional adj (study or studies))).tw.
- #9 or/6-8
- #10 Clinical Trial/ or Randomized Controlled Trial/ or controlled clinical trial/ or multicenter study/ or Phase 3 clinical trial/ or Phase 4 clinical trial/ or exp RANDOMIZATION/ or Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/ or Crossover Procedure/ or PLACEBO/ or Prospective Study/
- #11 (randomi?ed controlled trial\$ or rct or (random\$ adj2 allocat\$) or single blind\$ or double blind\$ or ((treble or triple) adj blind\$) or placebo\$).tw.
- #12 10 or 11
- #13 Case Study/ or abstract report/ or letter/
- #14 case report.tw. or (Conference proceeding or Conference abstract or Editorial or Letter or Note).pt.
- #15 13 or 14
- #16 12 not 15
- #17 9 or 16
- #18 5 and 17
- #19 Limit 18 to (danish or english or norwegian or swedish)

Søgestreng: CENTRAL via Cochrane Library

- #1 [mh "alpha 1-Antitrypsin Deficiency"] OR (antitrypsin* and deficienc*):ti,ab,kw

- #2 [mh "alpha 1-Antitrypsin"] or (("alpha 1" and (antitrypsin* or proteinase* or protease*)):ti,ab,kw or A1PI*:ti,ab,kw)
- #3 (prolastin* or aralast* or zemaira* or respreeza* or glassia*):ti,ab,kw
- #4 #2 or #3
- #5 #1 and #4
- #6 "conference abstract":pt OR NCT*:au
- #7 #5 not #6

8 Databehandling og analyse

Dataekstraktion bliver foretaget uafhængigt af to personer. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data blive syntetiseret indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), kan data blive syntetiseret narrativt. Valget af syntesemetode vil blive begrundet.

For effektmål, hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

9 Referencer

1. Dahl R, Rasmussen SR. Alfa-1 antitrypsin-mangel - en Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering. Bd. 1, København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering. 2008.
2. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, et al. Exploring the role of CT densitometry: A randomised study of augmentation therapy in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009;33(6):1345–53.
3. Dirksen A, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Stoel B, Ulrik CS, Hutchison DC, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *AmJRespirCrit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1468–72.
4. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9991):360–8.
5. Dawkins P, Wood A, Nightingale P, Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir Med*. 2009;103(10):1540–7.
6. Green CE, Parr DG, Edgar RG, Stockley RA, Turner AM. Lung density associates with survival in alpha 1 antitrypsin deficient patients. *Respir Med*. 2016;112:81–7.
7. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax*. 1994;49(7):695–8.
8. Seersholm N, Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2):369–73.
9. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson J-A, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res*. 2010;11:44.
10. Dansk Lungemedicinsk Selskab, Iversen M, Bendstrup E. Alfa-1-antitrypsinmangel - retningslinje. 2017;1–4.
11. Lægehåndbogen - Alfa1-antitrypsinmangel - sundhed.dk [internet]. [citeret 15. januar 2019]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/lever/alfa1-antitrypsinmangel/>
12. KOL Vejledning - Dansk Lungemedicinsk Selskab [internet]. [citeret 15. januar 2019]. Tilgængelig fra: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-vejledning-2017.html>
13. KOL vejledning - Dansk Selskab for Almen Medicin [internet]. [citeret 15. januar 2019]. Tilgængelig fra: <https://vejledninger.dsam.dk/kol/>
14. European Medicines Agency EMA. Assessment report - Respreeza. 2015
15. Gulack BC, Mulvihill MS, Ganapathi AM, Speicher PJ, Chery G, Snyder LD, et al. Survival after lung transplantation in recipients with alpha-1-antitrypsin deficiency compared to other forms of chronic obstructive pulmonary disease: a national cohort study. *Transpl Int*. 2018;31(1):45–55.
16. Schluchter MD, Stoller JK, Barker AF, Buist AS, Crystal RG, Donohue JF, et al. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *AmJRespirCrit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):796–801.
17. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for

chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(6):1321–7.

18. Jones PW. St. George's respiratory questionnaire: MCID. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2005;2(1):75–9.
19. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1447–78.
20. Singh SJ, Jones PW, Evans R, Morgan MDL. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax.* 2008;63(9):775–7.
21. Crossley D, Subramanian D, Stockley RA, Turner A. Proposal and validation of a minimal clinically important difference (MCID) for annual pulmonary CT density decline. American Thoracic Society; 2018.
22. Stolk J, Putter H, Bakker EM, Shaker SB, Parr DG, Piitulainen E, et al. Progression parameters for emphysema: A clinical investigation. *Respir Med.* 2007;101(9):1924–30.
23. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J.* 2008;31(2):416–69.
24. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD.* 2005;2(1):111–24.
25. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Minimum clinically important difference in diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide among patients with severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2015;12(1):31–7.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem

Formand	Indstillet af
Jon Torgny Rostrup Wilke Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Beata Agnieszka Rychwicka-Kielek Overlæge	Region Nordjylland
Pernille Hauschildt Ledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Sofie Lock Johansson Afdelingslæge, ph.d.	Region Syddanmark
Christian Meyer Overlæge	Region Sjælland
Helene Priemé Overlæge, lektor	Region Hovedstaden
Finn Wulff Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Heinrich Andreassen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Michael Perch Overlæge	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Anette Kobberø Jensen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Thomas Øhlenschläger Læge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Linda Marie Sevelsted Møller Læge, ph.d.	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Asger Dirksen Professor	Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Heidi Møller Johnsen (projekt- og metodeansvarlig) Jesper Skov Neergaard (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	26.03.2019	Tydeliggjort at Medicinrådet foretager vurderingen af egen drift, uden bidrag fra en evt. ansøger.