



IGNORANTIA NOCET

Prolastin[®] (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy)
w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych
chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy
i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%)
oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Grifols Deutschland GmbH

Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 26 kwietnia 2017 r. analiza problemu decyzyjnego została uzupełniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji OT.4351.9.2017.JW.AKJ.3 z dnia 5 kwietnia 2017 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 listopada 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy ⊗ Kontrola jakości ⊗ Kontrola merytoryczna
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Opis leczenia ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych ⊗ Opis wyboru komparatorów ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego ⊗ Opis leczenia ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych ⊗ Opis interwencji ⊗ Wybór populacji docelowej ⊗ Oszacowanie liczebności populacji ⊗ Opis komparatorów

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]




Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Grifols Deutschland GmbH, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny – niedobór inhibitora alfa-1-proteinazy (A1-PI).....	14
3.1. Definicja i klasyfikacja	14
3.2. Etiologia i patogeneza	16
3.3. Rozpoznanie	17
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	25
3.6. Aktualne postępowanie medyczne	27
3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	27
3.6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania A1-PI	42
3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	46
4. Wybór populacji docelowej	46
5. Interwencja – ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy (A1-PI)	47
5.1. Ocena biorównoważności produktów zawierających A1-PI	50
6. Wybór komparatorów.....	60
6.1. Leczenie objawowe (BSC)	61

7. Efekty zdrowotne.....	74
8. Rodzaj i jakość dowodów	82
9. Kierunki analiz	82
9.1. Analiza kliniczna.....	82
9.1. Analiza ekonomiczna	84
9.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	85
10. Załączniki	86
10.1. Projekt programu lekowego dla leku Prolastin [®]	86
10.2. Wyniki badania ankietowego	90
	90
	97
	106
10.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	118
11. Spis tabel	119
12. Bibliografia.....	120

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>six-minute walk test</i> – test sześciominutowego marszu
A1-PI	ang. <i>alpha1-proteinase inhibitor (alpha-1 antitrypsin)</i> – inhibitor alfa-1 proteinazy (alfa-1 antytrypsyna)
AATD	ang. <i>alpha-1 antitrypsin deficiency</i> – niedobór inhibitora alfa-1 proteinazy (alfa-1 antytrypsyny)
ACP	ang. <i>American College of Physicians</i> – Amerykańskie Kolegium Lekarzy
ACCP	ang. <i>American College of Chest Physicians</i> – Amerykańskie Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ATC	ang. <i>The Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i> – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATS	ang. <i>American Thoracic Society</i> – Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu
BAL	ang. <i>bronchoalveolar lavage</i> – płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BVP-SBP	nl.-fr. <i>Belgische Vereniging voor Pneumologie – Société Belge de Pneumologie</i> – belgijskie stowarzyszenie pulmonologów
C _{max}	ang. <i>maximum (peak) serum concentration</i> – maksymalne stężenie leku we krwi
c-ANCA	ang. <i>cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies</i> – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów, typ cytoplazmatyczny
CAT	ang. <i>COPD (chronic obstructive pulmonary disease) assessment test</i> – test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
CED	ang. <i>Committee to Evaluate Drugs</i> – Komisja ds. Ewaluacji Leków
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	ang. <i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> - Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRF	ang. <i>case-report forms</i> – karty obserwacji klinicznej
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko ostrej fazy, białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CTS	ang. <i>Canadian Thoracic Society</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej
DL _{co}	ang. <i>diffusing capacity of the lung for carbon monoxide</i> – zdolność dyfuzyjna dla tlenu węgla
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ELF	ang. <i>epithelial lining fluid</i> – płyn pokrywający nabłonek

Skrót	Rozwinięcie
ELISA	ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> – test immunoenzymosorpcyjny
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ERS	ang. <i>European Respiratory Society</i> – Europejskie Towarzystwo Oddechowe
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV ₁	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
FRC	ang. <i>functional residual capacity</i> – czynnościowa pojemność zalegająca
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GKS	glikokortykosteroid
GOLD	ang. <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> – Światowa Inicjatywa na rzecz Walki z Przewlekłą Obturacyjną Chorobą Płuc
H	homogeniczność
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HRCT	ang. <i>high resolution computer tomography</i> – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
HRU	ang. <i>healthcare resource utilization</i> – kryteria oceny zaostreń POChP związane z wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej,
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IC	ang. <i>inspiratory capacity</i> – pojemność wdechowa
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IEF	ang. <i>isoelectric focusing</i> – technika ogniskowania izoelektrycznego
IgA	ang. <i>immunoglobulin A</i> – immunoglobulina A
IS	istotność statystyczna
ISWT	ang. <i>incremental shuttle walk test</i> – narastający, wahadłowy test marszu (test wysiłkowy w chorobach płuc)
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
K _{co}	ang. <i>transfer coefficient of the lung for carbon monoxide</i> – współczynnik dyfuzji dla tlenu węgla
LABA	ang. <i>long-acting beta-2 agonist</i> – długodziałające leki beta-2 agonistyczne
LAMA	ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i> – długodziałający lek cholinolityczny
MASAC	ang. <i>the Medical and Scientific Advisory Committee</i> – Medyczo-Doradczy Komitet Naukowy
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja oceniana zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MLD	ang. <i>mean lung density</i> – średnia gęstość płuc
mMRC	ang. <i>modified Medical Research Council</i> – zmodyfikowana skala duszności według <i>British Medical Research Council</i> (brytyjska rada badań medycznych)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NE	ang. <i>neutrophil elastase</i> – elastaza neutrofilowa
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PO ₂	ang. <i>partial pressure of oxygen</i> – ciśnienie parcjalne tlenu
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowej polimerazy
PD15	ang. <i>15th percentile density</i> – 15. percentyl gęstości płuc
PI	ang. <i>protease inhibitor</i> – inhibitor proteazy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PTGD	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej
PTPD	Polskie Towarzystwo Pneumonologii Dziecięcej
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RV	ang. <i>residual volume</i> – objętość zalegająca
SABA	ang. <i>short-acting beta-2 agonist</i> – krótkodziałające leki beta-2 agonistyczne
SAMA	ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i> – krótkodziałający cholinolityk
SEPAR	hiszp. <i>La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica</i> – hiszpańskie towarzystwo chirurgii klatki piersiowej i pulmonologii

Skrót	Rozwinięcie
SGRQ	ang. <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> – Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SVC	ang. <i>slow vital capacity</i> – pojemność życiowa określona podczas powolnych manewrów oddechowych
$t_{1/2}$	ang. <i>half-life of the drug</i> – biologiczny okres półtrwania leku
t_{max}	ang. <i>time of maximum concentration observed</i> – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
TK	tomografia komputerowa
TL _{co}	ang. <i>transfer factor of the lung for carbon monoxide</i> – zdolność dyfuzyjna dla tlenku węgla
TLC	ang. <i>total lung capacity</i> – całkowita pojemność płuc
uLABA	ang. <i>ultra-long-acting beta-2 agonist</i> – ultra długo działające leki beta-2 agonistyczne
VA	ang. <i>alveolar volume</i> – objętość pęcherzyków płucnych
VI-910 / VI-950	ang. <i>voxel index at a threshold of -910/-950</i> – wskaźnik woksel na progu -910 HU (<i>Hounsfield units</i> – jednostki Hounsfielda)
wGKS	glikokortykosteroid wziewny
w.n.	wartość należna
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).*

Celem APD dla leku Prolastin® (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy, A1-PI, ang. *alpha-1 proteinase inhibitor*) stosowanego w długotrwałym leczeniu wspomagającym u chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD, ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%, ang. *forced expiratory volume in 1 second* – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) jest określenie kierunków, zakresów i metod dla dalszych analiz (klinicznej, ekonomicznej i finansowej).

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia AATD na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru populacji docelowej, opisano analizowaną interwencję oraz przeprowadzono wybór komparatorów dla A1-P. Opisano efekty zdrowotne oraz rodzaj i jakość dowodów naukowych, które będą analizowane w ramach analizy klinicznej. Wykonano wstępny, niesystematyczny przegląd informacji medycznej oraz wskazano kierunki dla analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia.

WYNIKI

Problem zdrowotny

Niedobór inhibitora alfa-1 proteinazy jest rzadkim, przewlekłym i zagrażającym życiu schorzeniem uwarunkowanym genetycznie. Ze względu na podobieństwo objawów, choroba ta jest często porównywana do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), jednakże etiologia AATD różni się znacząco od POChP. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), opracowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organisation*), AATD definiowana jest jako choroba endokrynologiczna (a nie choroba układu oddechowego), której odpowiada kod E88.0, określający zaburzenia metabolizmu białek osocza, niezaklasyfikowane gdzie indziej.

Aktualne postępowanie medyczne

Aktualnie w Polsce w leczeniu chorych na AATD stosuje się leczenie objawowe, które stanowi w niniejszej analizie refundowany komparator dla A1-PI.

Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa dla leku Prolastin[®] została określona na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL Prolastin[®]). Stanowią ją dorośli chorzy z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (fenotypy PI*ZZ, PI*Z(null), PI*(null,null) oraz PI*SZ) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ od 35% do 60% wartości należnej (w.n.)).

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych, liczba chorych na AATD ze współistniejącą rozedmą, którzy są zdiagnozowani i kwalifikują się do leczenia A1-PI wynosi 101. Spośród tych chorych 20 do 30 osób to chorzy z wartością FEV₁ w przedziale 35 do 60% w.n. Nie odnaleziono wiarygodnych danych, na podstawie których możliwe byłoby określenie zapadalności na AATD w populacji polskiej.

Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy (A1-PI, Prolastin[®]). Podmiotem odpowiedzialnym jest firma

Grifols Deutschland GmbH). Zgodnie z zapisami zawartymi w ChPL lek ten stosuje się w dawce 60 mg/ kg m.c./tydz.

Komparator

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c *tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696), zgodnie z którymi w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Aktualnie w Polsce w leczeniu chorych na AATD stosuje się leczenie objawowe, które stanowi w niniejszej analizie refundowany komparator dla A1-PI.

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny progresji rozedmy, całkowitej objętości płuc, czynności płuc, częstości występowania zaostrzeń oraz hospitalizacji, oceny jakości życia, zdolności wysiłkowej oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Dla surogatowych punktów końcowych przedstawiono dane na temat ich korelacji ze śmiertelnością, nasileniem choroby lub jakością życia.

Rodzaj i jakość dowodów

Zakładanym wynikiem przeglądu systematycznego, który zostanie przeprowadzony w ramach analizy klinicznej będzie odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona na podstawie schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanego w ramach *Analizy problemu*

decyzyjnego, w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne.

Kierunki analiz

W ramach wykonanego w niniejszej analizie wstępnego przeglądu informacji medycznej 2 badania randomizowane dotyczące porównania A1-PI względem BSC. Wstępna analiza odnalezionych publikacji wykazała, iż możliwe będzie przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji docelowej zdefiniowanej w ramach niniejszej analizy. Analiza kliniczna będzie zawierała szczegółowe opisy metodyki przeglądu, procesu selekcji publikacji oraz wszystkich publikacji włączonych do analizy. Przedstawione zostaną wyniki dla porównania A1-PI względem BSC. W ramach Analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka (PSUR) oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące m.in. z EMA i FDA. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce leku Prolastin[®] (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych w oparciu o badania zaprezentowane w ramach *Analizy klinicznej* zostanie przeprowadzona w *Analizie ekonomicznej*. W *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* oszacowane zostaną wydatki płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Prolastin[®] (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD¹) i obturacją dróg oddechowych.

¹ ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Prolastin® (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy, A1-PI, ang. *alpha-1 proteinase inhibitor*) stosowanego w długotrwałym leczeniu wspomagającym u chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD, ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%, ang. *forced expiratory volume in 1 second* – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) jest określenie kierunków, zakresów i metod dla dalszych analiz (klinicznej, ekonomicznej i finansowej).

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.
-

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);;
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w *Wytycznych AOTMiT*.

3. Problem zdrowotny – niedobór inhibitora alfa-1-proteinazy (A1-PI)

3.1. Definicja i klasyfikacja

Niedobór inhibitora alfa-1 proteinazy jest rzadkim, przewlekłym i zagrażającym życiu schorzeniem uwarunkowanym genetycznie. Ze względu na podobieństwo objawów, choroba ta jest często porównywana do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), jednakże etiologia AATD różni się znacząco od POChP. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), opracowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organisation*), AATD definiowana jest jako choroba endokrynologiczna (a nie choroba układu oddechowego), której odpowiada kod E88.0, określający zaburzenia metabolizmu białek osocza, niezaklasyfikowane gdzie indziej [86].

Alfa-1-antytrypsyna jest istotnym czynnikiem ryzyka powstania obturacyjnych chorób płuc, takich jak rozedma płuc, czy objawowa postać POChP, które są najczęstszymi powikłaniami ciężkiego niedoboru AATD [80, 5].

Do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 150 odmian genetycznych A1-PI, które wiążą się ściśle z określonym stężeniem alfa-1-antytrypsyny w surowicy i jego funkcją. Warianty A1-PI sklasyfikowano w układzie określanym jako systemem PI. Klasyfikacja ta powstała na podstawie techniki ogniskowania izoelektrycznego (IEF, ang. *isoelectric focusing*) — metody polegającej na rozdziale białek w żelach poliakrylamidowych w gradiencie pH. Różnice w szybkości migracji poszczególnych wariantów wykorzystuje się do identyfikacji fenotypu A1-PI. Szybko migrujące warianty AATD oznaczono początkowymi literami alfabetu, zaś te rozdzielające się wolniej – dalszymi. System PI zawiera także odmiany genetyczne A1-PI, wykrywane molekularnymi metodami analizy DNA. Warianty oznacza się skrótem PI* oraz odpowiadającą mu kombinacją alleli (np. wariant PI*SZ oznacza jeden allel S i jeden Z). Dla celów klinicznych i praktycznych wprowadzono podział wariantów A1-PI na 4 klasy, w zależności od stężenia i funkcji danego typu w osoczu:

- ⊗ prawidłowe warianty A1-PI – **PI*M**: najczęściej występujące allele genu A1-PI w populacji europejskiej (obecne u około 95% osób), charakteryzują się właściwą strukturą białka, jego prawidłowym uwalnianiem do krwioobiegu i pełną aktywnością inhibicyjną w surowicy;
- ⊗ warianty deficytowe A1-PI – produkty białkowe wykazujące prawidłową funkcję inhibicyjną, ale znacznie obniżone stężenie w krwioobiegu. Podstawowe mechanizmy molekularne odpowiedzialne za ilościowy deficyt zmutowanych wariantów A1-PI we krwi obwodowej to ich wzmożona degradacja bezpośrednio w komórkach syntezujących białko lub akumulacja spolimeryzowanych form w postaci inkluzji, głównie w hepatocytach. Wyróżniamy tutaj m.in.:
 - ⊗ **PI*Z** (bardzo wolna migracja) – z mutacją punktową prowadzącą do podstawienia kwasu glutaminowego lizyną w kodonie 342 (Glu342 >Lys). Powoduje to utratę stabilności struktury przestrzennej inhibitora, czego efektem jest polimeryzacja nowo syntetyzowanych cząsteczek A1-PI wewnątrz hepatocytów. Zmutowane formy A1-PI, które opuszczają wątrobę, cechują się obniżoną zdolnością hamowania proteaz. U chorych z genotypem PI*ZZ stężenie inhibitora alfa-1 proteinazy w surowicy wynosi 10–15% prawidłowego stężenia;
 - ⊗ **PI*S** (wolna migracja) – z mutacją polegającą na podstawieniu kwasu glutaminowego w miejsce waliny w pozycji 264 (Glu246 >Val), co prowadzi do wewnątrzkomórkowej degradacji inhibitora. Homozygoty PI*SS charakteryzują

się o około 40% niższym stężeniem A1-PI w surowicy niż u osób z prawidłowym genotypem;

- ⊗ inne, np. **PI*Zaugsberg**, **PI*Mmalton**, **PI*Mmineral springs**, **PI*Mheerlen**;
- ⊗ warianty dysfunkcyjne A1-PI – cechuje je nieprawidłowa aktywność inhibicyjna. Powodują one deficyt jakościowy A1-PI, przy czym możliwy jest brak współistniejącego deficytu ilościowego. Mutacje dysfunkcyjne, w przeciwieństwie do wariantów deficytowych, często nie powodują więc istotnego obniżenia stężenia A1-PI w surowicy. Typowymi przedstawicielami tej klasy są allele **PI*F**, **PI*Z** i **PI*Mmineral springs** (allele Z i Mmineral springs są zarówno wariantami dysfunkcyjnymi w wyniku częściowej utraty zdolności inhibicyjnych, jak i deficytowymi wskutek wzmożonej wewnątrzkomórkowej degradacji);
- ⊗ allele pozbawione ekspresji, **PI*null** – rzadkie warianty genetyczne A1-PI, których białkowe produkty nie są wykrywane w krwiobiegu [66, 40, 5].

Populację docelową w niniejszym wskazaniu stanowią chorzy o fenotypach PI*ZZ, PI*Z(null), PI*(null,null) oraz PI*SZ, czyli z najczęściej występującymi allelami (S i Z) oraz wysokim ryzykiem płucnych manifestacji klinicznych (wysokie ryzyko dotyczy wariantów PI*ZZ, PI*SZ, natomiast najwyższym ryzykiem obarczone są warianty typu null) [80].

3.2. Etiologia i patogeneza

Niedobór A1-PI jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem spowodowanym mutacją genu SERPINA1 (wcześniej określanym jako PI), mieszczącym się na długim ramieniu chromosomu 14. W zależności od rodzaju nieprawidłowości w genie SERPINA1 obserwowane są różne skutki ekspresji tego genu [80].

A1-PI, zaliczana do tzw. białek ostrej fazy, jest syntetyzowana głównie w wątrobie, a następnie wydzielana do krwiobiegu. Jest jednym z najważniejszych osoczowych i tkankowych inhibitorów proteaz serynowych w organizmie człowieka, gdyż skutecznie hamuje działanie wielu enzymów (elastaza neutrofilowa, proteinaza 3, katepsyna G, tripsyna). Inhibitor ten stanowi ważny element osłony antyelastazowej w płucach, zabezpieczającej tkankę łączną tego narządu przed niekontrolowanym, destrukcyjnym wpływem enzymów proteolitycznych [5].

Elastaza neutrofilowa (NE, ang. *neutrophil elastase*) pełni ważną rolę w układzie odpornościowym, działając jako katalizator w zwalczaniu mikroorganizmów oraz usuwając martwicze tkanki płuc. Jednakże, w przypadku przedłużenia tego procesu rozkładu, może dojść do uszkodzenia tkanki płuc, podobnego do obserwowanego w POChP, w tym do zniszczenia pęcherzyków płucnych, prowadzącego do rozedmy, utraty nabłonka rzęskowego, metaplastji płaskonabłonkowej, obniżenia częstotliwości uderzeń rzęsek, czy hiperplazji gruczołów śluzowych. Z tego powodu, podczas wzrostu poziomu NE, np. podczas stanów zapalnych, konieczne jest wyższe stężenie A1-PI, aby zachować równowagę proteazowo – antyproteazową [6].

W przypadku, gdy NE, na skutek braku wystarczającej ilości swojego antagonisty, czyli A1-PI, wykazuje nadmierną aktywność, dochodzi do degradacji elastyny, głównego składnika włókien sprężystych oraz innych składników macierzy zewnątrzkomórkowej w dolnych drogach oddechowych, co prowadzi do stopniowego i nieodwracalnego zmniejszania elastyczności płuc [59, 5].

3.3. Rozpoznanie

A1-AP jest istotnym czynnikiem ryzyka powstania wczesnej rozedmy płuc (między 30. a 40. rż.), POChP, przewlekłego zapalenia oskrzeli, rozstrzeni oskrzeli oraz astmy, szczególnie u palaczy. Dlatego zaleca się, aby diagnostykę AATD wykonać u dorosłych chorych obojga płci z następującymi rozpoznaniami: rozedma płuc, zwłaszcza o wczesnym początku (< 45. rż.), objawowa postać POChP (niezależnie od narażenia na dym tytoniowy), astma oskrzelowa z cechami utrwalonej obturacji, utrwalona obturacja potwierdzona w badaniach czynnościowych i narażenie na czynniki zawodowe lub dym tytoniowy (niezależnie od występowania objawów), rozstrzenie oskrzeli o niejasnej etiologii, zapalenie naczyń przebiegające z obecnością przeciwciał c-ANCA, choroby wątroby o niejasnej etiologii, martwicze zapalenie tkanki podskórnej. Badanie w kierunku niedoboru AATD należy także wykonać u krewnych osób z potwierdzonym niedoborem AATD oraz u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku jednego z wymienionych powyżej schorzeń [80, 5].

Rozpoznanie AATD ustala się na podstawie wywiadu rodzinnego oraz wyników badań przesiewowych i genetycznych.

Liczne aspekty kliniczne mogą sugerować konieczność diagnostyki. Może to być np. obniżona frakcja α_1 stwierdzona podczas elektroforezy białek w surowicy krwi lub występowanie objawów charakterystycznych dla rozedmy płuc, czy POChP, a także choroby wątroby o nieznannej przyczynie, albo występujące w rodzinie rozedma płuc lub choroby wątroby [27].

Pełna diagnostyka AATD oparta jest na kombinacji metod ilościowych, czyli **pomiary stężenia A1-PI w osoczu** oraz jakościowych, pozwalających zidentyfikować wariant białka A1-PI (fenotypowanie) lub genu SERPINA1 (genotypowanie, analiza sekwencji DNA, ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy).

Badaniem wstępnym wykonywanym u osób z podejrzeniem niedoboru A1-PI jest pomiar stężenia inhibitora alfa-1 proteinazy w surowicy/osoczu krwi przy użyciu metod immunologicznych lub kolorymetrycznych. Stosowanymi metodami są immunonefelometria, immunoelektroforeza rakiolkowa, immunodyfuzja radialna oraz ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*). Metodą z wyboru jest immunonefelometria (metoda polegająca na pomiarze natężenia światła rozproszonego przez badany roztwór, zawierający kompleks immunologiczny: A1-PI – przeciwciało anti-A1-PI. Wiązka światła, po zetknięciu się z kompleksem zostaje odbita i skierowana do fotometru, a natężenie odbitego światła jest proporcjonalne do ilości kompleksu w badanym roztworze), ze względu na wysoką czułość pomiaru. Stężenie A1-PI może być wyrażane w miligramach na decylitr (mg/dl) lub w mikromolach na litr ($\mu\text{mol/l}$ lub μm). Prawidłowe wartości stężenia A1-PI w surowicy osób zdrowych mierzone za pomocą metody immunonefelometrycznej wynoszą 103-200 mg/dl, zaś dla immunoelektroforezy rakiolkowej wynoszą 150-330 mg/dl. Stwierdzenie nieprawidłowego stężenia A1-PI u badanej osoby (≤ 100 mg/dl) powinno stanowić podstawę do dalszych badań jakościowych. Również osoby z niskim prawidłowym stężeniem A1-PI (12-35 μm lub 90-130 mg/dl), zwłaszcza przy współistnieniu patologii układu oddechowego lub wątroby, powinny być poddane dalszym badaniom. Na podstawie badań prowadzonych wśród nosicieli wariantów deficytowych przypuszcza się, że w surowicy istnieje pewne stężenie graniczne AAT, powyżej którego tkanki chronione są przed degradacyjnym wpływem enzymów proteolitycznych. Stężenie progowe (ochronne) A1-PI wynosi 11 $\mu\text{mol/l}$, co oznacza odpowiednio: 50 mg/dl dla metody immunonefelometrycznej oraz 80 mg/dl dla

immunoelktroforezy rakietowej. Inhibitor alfa-1 proteinazy należy do grupy białek ostrej fazy, stąd jego stężenie może być podwyższone w przebiegu wielu procesów chorobowych, nawet przy współistnieniu niedoboru. W celu zwiększenia dokładności diagnostycznej i zmniejszenia ryzyka otrzymania wyników fałszywie ujemnych, zalecane jest jednoczesne oznaczanie stężenia A1-PI i białka C-reaktywnego (CRP, ang. *C-reactive protein*) również należącego do białek ostrej fazy [80, 72, 5].

Pełna weryfikacja rozpoznania klinicznego niedoboru A1-PI oraz potwierdzenie wyniku oznaczenia ilościowego są możliwe tylko na poziomie molekularnym. W przypadku niedoboru A1-PI, taką weryfikację zapewnia jedynie identyfikacja fenotypu lub genotypu inhibitora. Dlatego, do rozpoznania AATD, niezbędne jest potwierdzenie nieprawidłowego wyniku badania uzyskane co najmniej dwiema metodami diagnostycznymi (analiza ilościowa + fenotypowanie, analiza ilościowa + genotypowanie, fenotypowanie + genotypowanie). Powyższa zasada pozwala na pewne rozpoznanie najczęstszych wariantów niedoborowych.

Powszechnie wykorzystywaną metodą **fenotypowania** jest technika ogniskowania izoelektrycznego. Uważana jest ona za „złoty standard” w diagnostyce niedoboru A1-PI. Niewielkie zmiany stałej dysocjacji elektrolitycznej inhibitora pozwalają na różnicowanie wariantów A1-PI drogą elektroforezy w żelu poliakrylamidowym w gradiencie pH 4,2–4,9. IEF umożliwia identyfikację prawie wszystkich wariantów A1-PI, z wyjątkiem wariantów typu PI*null. Metoda ta jest dość trudna technicznie i bardzo czasochłonna. Ze względu na złożoną mikroheterogenność wynikającą z glikozylacji oraz znaczną liczbę wariantów A1-PI, wymaga ona dużego doświadczenia i umiejętności analizowania wyników. Ponadto, nie rozpoznaje wariantów A1-PI nieulegających ekspresji. Istnieją także rzadkie odmiany inhibitora proteaz serynowych o identycznej lub nieznacznie różnej wartości punktu izoelektrycznego, przez co prawidłowa interpretacja wyników elektroforezy tych fenotypów sprawia bardzo duże trudności i wymaga ogromnej liczby standardów, które nie są dostępne komercyjnie.

Większość technik **genotypowania** polega na bezpośredniej identyfikacji nieprawidłowości w obrębie genu A1-PI (mutacji w *locus* genu SERPINA1) odpowiedzialnej za powstanie deficytu i umożliwia rozpoznanie nosicielstwa mutacji niemal ze 100% pewnością. W rutynowo wykonywanej diagnostyce molekularnej AATD bada się obecność 2 najczęściej występujących mutacji – Z i S. Większość metod identyfikacji mutacji opiera się na analizie powielanego w reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*)

odpowiedniego regionu DNA. Podstawowym materiałem pobieranym od chorego, w celu wykonania analizy genetycznej, jest DNA izolowane z leukocytów krwi obwodowej, alternatywnie z komórek innej tkanki (komórki nabłonka błony śluzowej jamy ustnej), a także próbka krwi na bibule.

Analiza sekwencji DNA stosowana jest w nielicznych przypadkach, gdy u chorego podejrzewa się występowanie rzadkich lub nowych wariantów inhibitora alfa-1 proteinazy (nietypowy wzór IEF, niskie stężenie A1-PI przy braku mutacji Z albo S). Metoda ta jest kosztowna i pracochłonna, wymaga powielenia techniką PCR 7 eksonów genu SERPINA1 i wykonania ich sekwencjonowania, dzięki czemu pozwala na ustalenie obecności mutacji nukleotydowych, czyli określenie wariantów genetycznych w analizowanym fragmencie DNA [5].

Chorzy na AATD powinni być zbadani pod względem obecności oraz stopnia uszkodzenia wątroby i płuc, co pozwoli na wprowadzenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Standardowe badania obejmują pomiar aktywności enzymów wątrobowych, badania czynnościowe wątroby, badania czynnościowe płuc (takie jak: badanie spirometryczne, pomiar statycznej objętości płuc oraz pojemności dyfuzyjnej płuc) oraz diagnostykę obrazową.

Obrazowanie, w tym rentgen klatki piersiowej, czy tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT, ang. *high resolution computer tomography*), pozwalają wykryć zmiany patomorfologiczne w płucach. Za najbardziej czułą i specyficzną metodę oceny progresji płuc uważany jest HRCT, który umożliwia określenie ciężkości oraz morfologię rozedmy współistniejącej w AATD.

Badania spirometryczne (w tym FEV₁, FVC²) służą diagnostyce i kontroli chorób obturacyjnych płuc. W przypadku AATD, jest to przede wszystkim rozedma i POChP. Ze względu na podobieństwo objawów POChP współistniejącej z AATD oraz klasycznej POChP jako pomocne w leczeniu chorych na AATD stosuje się kryteria GOLD (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Światowa Inicjatywa na rzecz Walki z Przewlekłą Obturacyjną Chorobą Płuc) [36].

²ang. *forced vital capacity* – natężona pojemność życiowa

Tabela 1.
Klasyfikacja nasilenia niedrożności płuc w POChP (na podstawie pomiaru FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela)*

Stopień GOLD	Nasilenie POChP	FEV ₁
I	Lekkie	FEV ₁ ≥ 80% w.n.
II	Umiarkowane	50% ≤ FEV ₁ < 80% w.n.
III	Ciężkie	30% ≤ FEV ₁ < 50% w.n.
IV	Bardzo ciężkie	FEV ₁ < 30% w.n.

*kryterium rozpoznania POChP jest wartość FEV₁/FVC <0,70

Oprócz badania spirometrycznego, najnowsze wytyczne *GOLD 2017* podkreślają również konieczność oceny objawów, współtowarzyszących chorób oraz zaostrzeń POChP w celu ukazania pełnego obrazu choroby.

Badanie pojemności dyfuzyjnej płuc umożliwia ocenę stanu tkanki śródmiąższowej płuc. Jest miarą dyfuzyjnego przenikania gazu między pęcherzykami płucnymi a krwią przepływającą przez naczynia włosowate płuc. Patologiczne zmiany w błonie pęcherzykowo – włósczkowej mogą powodować wydłużenie czasu dyfuzji, a tym samym zmniejszać wymianę gazową. Współczynnik dyfuzji dla tlenku węgla K_{CO}, (ang. *transfer coefficient of the lung for carbon monoxide*) określany jako zdolność dyfuzyjna dla tlenku węgla przypadająca na litr objętości czynnych w wymianie gazowej pęcherzyków płucnych, pomnożony przez objętość pęcherzyków płucnych (VA, ang. *alveolar volume*) służy ocenie sprawności wychwytywania tlenku węgla przez pęcherzyki płucne w stosunku do czasu i różnicy ciśnień. W Europie współczynnik ten zastępuje się wartością TL_{CO} (ang. *transfer factor of the lung for carbon monoxide*), a w Ameryce Północnej DL_{CO} (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*). Obydwie wartości oznaczają zdolność dyfuzyjną dla tlenku węgla, przy czym K_{CO}=DL_{CO}/VA lub TL_{CO}/VA. Badanie dyfuzji może być wykonane metodą pojedynczego oddechu, stanu równowagi, metodą oddychania zwrotnego, metodą spokojnego wydechu, a u dzieci i osób starszych metodą wielu wdechów. Najczęściej stosowaną jest metoda pojedynczego oddechu (SB, ang. *single-breath*), która polega na pomiarze wychwytu tlenku węgla z płuc w trakcie wstrzymania oddechu na szczycie wdechu przez około 10 sekund [54, 36].

3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Na skutek patofizjologicznych zmian towarzyszących AATD, zauważalne u chorych objawy mogą przypominać symptomy charakterystyczne dla POChP, czy rozedmy. Wymiar i dynamika choroby nie zależą wyłącznie od genotypu chorego, lecz także od czynników egzogennych (palenie papierosów, wdychanie toksyn), co sprawia, że objawy AATD mogą być różnorodne [12].

Uszkodzenie płuc na skutek AATD przypomina POChP pod względem występowania przewlekłej obturacji oraz zaburzeń oddychania. Na obturacyjne zaburzenia wentylacji składa się komponenta związana z rozedmą płuc (nieodwracalne poszerzenie strefy wymiany gazowej, zniszczenia ścian pęcherzyków, utrata sprężystości mięszu płuc) oraz ze stanem zapalnym (zapalenie i destrukcja oskrzelików, zablokowanie i zwężenie małych dróg oddechowych). Nie wszyscy pacjenci cierpią na zapalenie dużych dróg oddechowych (przewlekłe zapalenie oskrzeli, kaszel i odkrztuszanie plwociny w ciągu co najmniej trzech miesięcy w dwóch kolejnych latach) [12].

Początkowemu stadium AATD często nie towarzyszą żadne charakterystyczne objawy, aż do czasu, gdy zaczynają pojawiać się symptomy związane z uszkodzeniem układu oddechowego. Z tego powodu AATD jest często bardzo wykrywany w późnym wieku – chorzy mają średnio 45,5 lat w czasie rozpoznania, z czego jedna trzecia jest w wieku >50 lat [12].

Pierwsze objawy, które pojawiają się tylko sporadycznie na początku to kaszel, odkrztuszanie plwociny, duszność, świszczący oddech i zmniejszona zdolność do wysiłku fizycznego. Świszczący oddech jest najważniejszym objawem i często prowadzi do błędnej diagnozy, tj. rozpoznania astmy [48].

Symptomy są progresywne i następują powoli, aczkolwiek prowadzą do uszkodzenia tkanki płuc i niewydolności oddechowej. Umiarkowane zaburzenia obturacyjne mogą powodować duszność wysiłkową, która w przypadku AATD spowodowana jest uszkodzeniem płuc i występuje 10 lat wcześniej niż w klasycznej (czyli nie współistniejącej z AATD) POChP, tzn. w wieku 30-40 lat [50].

Zaostrzenia często mają postać epizodycznego wzmocnienia objawów, z tymczasowym pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia z powodu infekcji dróg oddechowych. W ciężkich przypadkach, hospitalizacja jest często nieunikniona. Poważne problemy z oddychaniem, związane z rozległym zniszczeniem tkanki płucnej, mogą powodować rozedmę płuc, definiowaną jako nieprawidłowe, trwałe rozszerzenie dróg oddechowych, dystalnie od oskrzelików, ze zniszczeniem ścian pęcherzyków płucnych, bez wyraźnego zwłóknienia [50].

W przeciwieństwie do centralnej rozedmy w klasycznej POChP, rozedma współistniejąca z AATD jest umiejscowiona w całej objętości zrazików oraz, w przypadku późnej diagnozy, jest umiejscowiona w części podstawnej płuc. W przypadku bezobjawowego AATD u osób niepalących, jako jedno z pierwszych objawów choroby można zauważyć zmiany rozedmowe w szczycie płuc [44].

AATD charakteryzuje się złym rokowaniem i najczęściej pozostaje nierozpoznana, gdyż większość chorych poddaje się diagnostyce dopiero, gdy zmiany w układzie oddechowym są zaawansowane i nieodwracalne [39].

Rokowanie jest silnie związane z kliniczną manifestacją niedoboru A1-PI, którą warunkuje wariant niedoborowy A1-PI. Pomimo że warianty PI*ZZ, PI*SZ oraz null są obciążone większym ryzykiem rozwoju rozedmy płuc o wczesnym początku oraz POChP we wczesnej dorosłości, tak wśród nosicieli danej klasy alleli również można zaobserwować różnice międzypersoniczne, począwszy od chorych bezobjawowych po chorych na śmiertelną chorobę płuc lub wątroby. Czynniki środowiskowe, takie jak palenie tytoniu i narażenia na pył są dodatkowymi czynnikami ryzyka, które sprzyjają przyspieszonemu postępowi choroby. W grupie osób z ciężkim AATD, którzy nigdy nie palili, długość życia nie jest skrócona, występuje jedynie umiarkowane upośledzenie funkcji płuc. [58, 34].

Najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych na AATD jest rozedma płuc oraz marskość wątroby, z często współwystępującym rakiem wątroby.

Liczne badania wykazały, że FEV₁, a obecnie także pomiar tomograficzny gęstości płuc, są ważnymi czynnikami prognostycznym przeżycia chorych na AATD z współistniejącą rozedmą płuc. Dla osób z FEV₁ <20% w.n., jeżeli nie dojdzie do przeszczepienia płuc (wg

ISHLT³ przeszczepienie płuc z powodu POChP współistniejącej z AATD w latach 1994-2014 wykonano u 46,1% chorych na POChP), śmiertelność w czasie 2 lat wynosi 40% [26, 75, 87].

Wyniki przedstawione w publikacji *Tanash 2016* wskazują ponadto, że wskaźnik śmiertelności z wszystkich przyczyn ogółem jest wyższy u chorych na AATD niż w populacji generalnej [82].

AATD powoduje u chorych pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem. Wyniki przedstawione w publikacji *Redondo 2016* wskazują, że kobiety oraz osoby starsze z niedoborem alfa-1 antytrypsyny mają niższy wskaźnik HRQoL. Hospitalizacja oraz wskaźnik postępu choroby układu oddechowego wpływają negatywnie na wynik HRQoL. Analiza danych wykazała, że osoby starsze, kobiety oraz ci chorzy, którzy w ostatnim roku byli przynajmniej raz hospitalizowani uzyskali średnio niższy wynik w niektórych wymiarach kwestionariusza SF-36. Wyższa wartość FEV₁ oraz większy dystans pokonany w teście 6MWT (ang. *six-minute walk test* – test sześciominutowego marszu) miały pozytywny efekt na kilka wymiarów kwestionariusza SF-36. Chorzy, u których stosowana była terapia zastępcza mieli lepszy wynik SF-36 dla 7 wymiarów, jednak żaden z nich nie był istotny statystycznie. Największa różnica była widoczna w wymiarze zdrowia psychicznego, gdzie p-value jest bardzo bliska poziomowi istotności (p=0,059). W pozostałych dwóch wymiarach chorzy, u których nie stosowano terapii zastępczej mieli lepszy wynik, niż osoby u których stosowano terapię [69].

Z kolei analiza wyników przedstawionych w publikacji *Luisetti 2015* wykazała, że u chorych z niedoborem AAT jakość życia mierzona kwestionariuszem SGRQ jest niższa niż u pozostałych osób. Jest ona również niższa u chorych stosujących terapię zastępczą w porównaniu z tymi, którzy jej nie stosują [52].

W publikacji *Gauvain 2015* wskaźnik HRQoL oszacowano wykorzystując kwestionariusz SGRQ (St. Georges Respiratory Questionnaire) w trzech wymiarach: wpływ, aktywność oraz symptomy. Zmienne ilościowe zostały opisane oraz porównane przy użyciu testów t-Studenta oraz U Manna-Whitneya. Najsilniejszy związek z wynikiem SGRQ miało

³ang. *International Society for Heart and Lung Transplantation* – Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc

występowanie duszności ($r=0.65$, $p<0,0001$), przewlekłe zapalenie oskrzeli ($r=0,33$, $p<0,0001$) oraz świszczący oddech ($r=0.32$, $p<0,0001$). Silny związek z SGRQ wykazała również liczba zaostrzeń choroby w roku poprzednim ($r=0.36$, $p<0,0001$). Związek negatywny z wynikiem SGRQ został zaobserwowany z 6-min „testem chodzenia” ($r=-0,53$, $p<0,0001$), z wielkością FEV₁ ($r=-0,53$, $p<0,0001$) oraz pojemnością dyfuzyjną płuc ($r=-0.52$, $p<0.0001$) [35].

3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Wg danych organizacji Orphanet zajmującej się problematyką chorób rzadkich i leków sierocych, liczba chorych na AATD w Europie w 2016 r. wynosiła 2 na 10 000 osób. Jest to liczba poniżej progu wyznaczonego przez EMA dla chorób rzadkich, czyli schorzenia zagrażającego życiu lub powodującego przewlekłą niesprawność, występującego u maksymalnie 5 na 10 000 osób w Unii Europejskiej [31, 64].

Według danych pochodzących z badania z 2006 r. przeprowadzonego w 21 krajach Europy (w tym Polski) przy szacowanej łącznej liczbie populacji wynoszącej 588 985 731 osób, liczba chorych o fenotypie PI*ZZ wynosiła 124 594 osób. Najwięcej chorych z allelem Z stwierdzono m.in. w Łotwie (45/1 000 osób), Danii (27/1 000 osób), Estonii (24/ 1 000 osób) i Szwecji (23/1 000 osób). Z kolei, najniższą liczbę chorych z tym allelem stwierdzono m.in. w Polsce (4/1 000 osób). Ponadto ustalono, że liczba chorych z fenotypem PI*SZ wynosiła 560 515 chorych. Najwięcej chorych z allelem S stwierdzono w Portugalii (129/1 000 osób) i Hiszpanii (104/1 000 osób), najmniej w Serbii i Finlandii (po 7/1 000 osób) [8]. Podobne wyniki (biorąc pod uwagę te same państwa, w których przeprowadzono badanie w 2006 r.) otrzymano w 2012 r., gdzie dla allelu Z częstość występowania w krajach europejskich była najwyższa na Łotwie (45,1/1 000 osób), w Danii (27/1 000 osób) oraz Portugalii (29,7/1 000 osób), natomiast najniższa na Węgrzech (2,9/1 000 osób) w Polsce (4,1/1 000 osób) i Rosji (4,7/1 000 osób). Chorzy z allelem S występowały najliczniej w Portugalii (185/1 000 osób) oraz Hiszpanii (104,1/1 000 osób). Natomiast najmniej występowało w Serbii (6,6/1 000 osób) oraz Finlandii (7,3/1 000 osób) [38]. Badanie na populacji środkowo-wschodniej Europy liczącej 11 648 chorych z 13 państw wykazało, że liczba chorych na AATD z allelem Z wynosi 191 (1,6%) chorych, a S 80 (0,7%) chorych. Wśród 44 chorych na ciężką postać AATD (stężenie A1-PI <1,70 mg/dl), 32 (72,7%) chorych miało genotyp PI*ZZ, 8 (18,2%)

chorych PI*SZ, a po 2 (4,5%) chorych Pi*(null, null) oraz rzadki wariant PI*Z. Kraje bałtyckie charakteryzowały się największą częstością występowania alleli Z i ciężkiego AATD [38].

Od 2010 r. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie prowadzi program umożliwiający diagnostykę wrodzonego niedoboru A1-PI, który obejmuje ocenę stężenia tego białka w surowicy, a także analizę fenotypu i/lub genotypu. W 2014 r. opublikowano wyniki analizy pośredniej badania przeprowadzonego w ramach programu dla około 2 500 chorych na schorzenia obturacyjne dróg oddechowych. Wykazano występowanie u około 13% chorych alleli niedoborowych A1-PI, przy czym częstość występowania alleli S oraz Z była 4 razy wyższa, a częstość występowania homozygot PI*ZZ okazała się 16 razy wyższa niż w populacji ogólnej [21]. Z kolei wyniki z 2015 r. wykazały, że wśród 2 525 chorych na schorzenia dróg oddechowych, stwierdzono występowanie u 55 (2,2%) chorych ciężkiego niedoboru A1-PI lub rzadkich alleli niedoborowych A1-PI. Spośród nich, 36 (65,5%) chorych miało fenotyp PI*ZZ, a 3 (5,5%) chorych miało fenotyp PI*SZ. U żadnego chorego nie wykryto allelu PI*Z(null), czy PI*(null,null). U większości chorych zdiagnozowano POChP (40%), jak również rozedmę płuc (7%), astmę oskrzelową (16%), czy rozstrzenie oskrzeli (13%) [20]. Po rozpoczęciu programu, w praktyce klinicznej, tylko u trzech chorych w Polsce stwierdzono AATD. Chociaż liczba ta w 2014 r. wzrosła do 37 chorych, to nadal pozostaje dość niska i wskazuje, że większość przypadków zachorowań na AATD w Polsce pozostaje nierozpoznana [21]. Z kolei, wyniki dotyczące występowania alleli niedoborowych A1-PI uzyskano w badaniu przeprowadzonym w ramach projektu badawczego Instytutu, w latach 2014-2015 na populacji polskiej, opublikowanym w 2016 r. Spośród 1 033 próbek pobranych od chorych na przewlekłe choroby płuc, w 141 (13,6%) wykryto warianty niedoborowe A1-PI, przy czym najczęściej były to allele Z (10,8%, co odpowiada częstości występowania równej 0,062) oraz S (2,1%, co odpowiada częstości występowania równej 0,011). Fenotyp PI*ZZ 16 (11,3%) chorych, a 2 (1,4%) chorych miało fenotyp PI*SZ. Nie odnotowano występowania alleli null u chorych na AATD [29].

██
██
██

Nie odnaleziono wiarygodnych danych, na podstawie których możliwe byłoby określenie zapadalności na AATD w populacji polskiej.

Szczegółowy opis przeprowadzenia kalkulacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia, stanowiącej część składową niniejszego raportu.

AATD przyczynia się nie tylko do ograniczenia aktywności fizycznej chorych, lecz wpływa również negatywnie na ich kondycję psychiczną oraz relacje społeczne. Z powodu progresywnego charakteru choroby, stan chorego ulega pogorszeniu wraz z wiekiem, wpływając na ograniczenie zdolności do pracy, przez co negatywnie wpływa na status finansowy chorego, a co najważniejsze – przyczynia się do skrócenia długości życia [2].

3.6. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu wspomagającym u chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.6.1, 3.6.2, 3.6.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3.6.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedoboru inhibitora alfa-1 proteinazy bazując na zaleceniach organizacji zajmujących się terapią AATD oraz POChP, jako że u części chorych na POChP przyczyną choroby jest AATD. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu AATD oraz POChP i AATD.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
Leczenie POChP		
GOLD	2017 [36]	Prewencja, leczenie oraz diagnostyka chorych na POChP i AATD
ACP / ATS / ERS / ACCP	2011 [68]	Leczenie oraz diagnostyka chorych na stabilną postać POChP
NICE	2010/2015* [61, 63]	Leczenie oraz diagnostyka chorych na POChP
Leczenie AATD		
ATS/ERS	2016 [74]	Leczenie oraz diagnostyka AATD
CTS	2012 [55]	Leczenie oraz diagnostyka AATD
BVP-SBP	2009 [9]	Leczenie oraz diagnostyka AATD
SEPAR	2006 [85]	Leczenie oraz diagnostyka AATD

*wytyczne NICE 2004 zostały zaktualizowane w 2010 [61, 61] a następnie w 2015 roku [63] – z powodu braku nowych dowodów wpływających na wytyczne, nie wprowadzono zmian w wersji wytycznych z 2010 roku

Wytyczne większości organizacji zagranicznych zajmujących się problematyką AATD (ATS/ERS 2016, BVP-SBP 2009, SEPAR 2006) są zgodne w zakresie zaleceń dotyczących leczenia objawowego oraz wspomagającego AATD. Wytyczne amerykańsko-europejskie podkreślają konieczność unikania czynników drażniących. Z kolei, BVP-SBP 2009 oraz SEPAR 2006 rekomendują chorym na stabilną postać AATD terapię zalecaną także chorym bez AATD z współistniejącą rozedmą płuc, m.in. takie jak: wziewne leki rozszerzające oskrzela, profilaktyczne szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom, suplementację tlenem (kiedy inne, konwencjonalne metody okazały się nieskuteczne) czy rehabilitację oddechową u osób z upośledzeniem funkcjonalnym układu oddechowego.

⁴ACP – ang. *American College of Physicians* – Amerykańskie Kolegium Lekarzy; ACCP – ang. *American College of Chest Physicians* – Amerykańskie Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej; ATS – ang. *American Thoracic Society* – Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej; BVP-SBP nl.-fr. *Belgische Vereniging voor Pneumologie - Société Belge de Pneumologie* – belgijskie stowarzyszenie pneumologów; CTS – ang. *Canadian Thoracic Society* – Kanadyjskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej; ERS – *European Respiratory Society* – Europejskie Towarzystwo Oddechowe; NICE – ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; SEPAR – hiszp. *La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* – hiszpańskie towarzystwo chirurgii klatki piersiowej i pulmonologii

W leczeniu ciężkich zaostrzeń rekomendują terapię kortykosteroidami systemowymi podawanymi w krótkich cyklach, podawanie tlenu i wspomaganie oddychania (kiedy istnieje wskazanie), a także antybiotykoterapię – przy wszystkich ropnych zaostrzeniach – ze względu na zagrożenie związane ze wzmożoną aktywnością elastolityczną u wybranych chorych na AATD.

Wytyczne zalecają również wizytę u lekarza co kwartał i wykonanie badania spirometrycznego oraz badania odpowiedzi na lek rozkurczowy. Statyczna objętość płuc i badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, a także badania wątroby, powinny być przeprowadzane raz w roku. Gazometria krwi tętniczej i tomografia komputerowa klatki piersiowej powinna być wykonywana, gdy jest to uzasadnione względami klinicznymi.

W zakresie terapii suplementacyjnej wszystkie organizacje, poza NICE, rekomendują A1-PI w leczeniu chorych na AATD ze współwystępującymi chorobami płuc.

ATS/ERS 2016 zaleca zastosowanie leczenia u wybranych chorych na AATD z wartością FEV₁ w zakresie 30%-65% w.n. oraz <30% w.n., natomiast w przypadku chorych z FEV₁ >65% w.n., zaleca indywidualne rozpatrzenie korzyści płynących z ograniczenia spadku funkcji płuc, z uwzględnieniem kosztów terapii i braku dowodów potwierdzających korzystne działanie A1-PI w takich przypadkach.

Podobnie wytyczne belgijskie zalecają rozpoczęcie terapii suplementacyjnej A1-PI chorym z początkowym FEV₁ w zakresie 30%-65% w.n. Wskazują także na chorych z FEV₁ >65% w.n. i gwałtownym spadkiem FEV₁ (120 ml/rok), a także chorych z ciężkim AATD (stężenie A1-PI <50 mg/dl (pomiar nefelometryczny) dla fenotypów PI*ZZ, PI*Z(null), PI*(null, null) oraz niektórzy chorzy z fenotypem PI*SZ). Rozpoczęte leczenie musi być kontynuowane, nawet jeśli FEV₁ spada poniżej 30% w.n.

Z kolei, wartości FEV₁ będące wskazaniem do leczenia chorych na AATD ze współistniejącym POChP i rozedmą (z udokumentowanym niedoborem A1-PI (stężenie ≤11 μmol/l), optymalnie leczonych farmakologicznie i nefarmakologicznie), wg CTS 2012 wynoszą 25%-80% w.n.

SEPAR zaleca terapię suplementacyjną A1-PI chorym z ciężkim AATD, fenotypem PI*ZZ lub z rzadkim wariantem genu niedoborowego oraz klinicznymi objawami rozedmy. Ponadto, chory musi spełnić kryteria przed rozpoczęciem leczenia: wiek powyżej 18 lat, stężenie w

surowicy A1-PI <35% normy, fenotyp PI*ZZ lub rzadki wariant genu niedoborowego, nie palenie co najmniej w ciągu ostatnich 6 miesięcy, rozedma płuc potwierdzona przez stwierdzone objawy oraz poziom FEV₁/FVC <70% i FEV₁ <80%. W przypadku niezaklasyfikowanych pod względem stwierdzonej AATD chorych z FEV₁ w zakresie 70%-80% wymagana jest udowodniona przyspieszona utrata funkcji płuc w czasie co najmniej 1 roku. Chorzy powinni mieć również wykluczony niedobór IgA oraz być przygotowani na leczenie w szpitalu według ustalonego schematu.

Wg GOLD, kandydatami do terapii suplementacyjnej A1-PI są wszyscy chorzy ze stwierdzoną postępującą chorobą płuc, u których choroba ta jest związana z AATD. Upřednio terapię suplementacyjną rekomendowano u chorych, u których FEV₁ wynosił poniżej 65%. Zgodnie z nowymi wytycznymi leczenie to może być zastosowane również u chorych z FEV₁ powyżej 65%. Ze względu na wysoki koszt leczenia i brak dowodów na uzyskiwanie przez chorych znacznych korzyści zdrowotnych, decyzję o podjęciu leczenia należy rozpatrywać indywidualnie. Największym ograniczeniem dla terapii suplementacyjnej jest bardzo wysoki koszt terapii oraz brak dostępności do niej w wielu krajach.

Jedynie wytyczne NICE nie rekomendują terapii suplementacyjnej A1-PI chorym z AATD ze współistniejącą POChP. Podkreślają natomiast, że chorzy z POChP, u których zdiagnozowano AATD, powinni otrzymać skierowanie do specjalistycznego ośrodka, aby uzyskać informacje nt. postępowania klinicznego w tym schorzeniu.

Ponadto, wytyczne ATS/ERS, CTS oraz SEPAR nie zalecają terapii A1-PI chorym na AATD z chorobą płuc, którzy nie zaprzestali palenia tytoniu

Nie zaleca się również stosowania dawek A1-PI wyższych niż 60 mg/kg/tydzień (ATS/ERS 2006, BVP-SBP 2009).

Ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej ma operacyjne zmniejszanie objętości płuc (ATS/ERS 2016, SEPAR 2006), a przeszczepienie płuc jest wskazane u części chorych z obturacją płuc i ciężką postacią AATD (BVP-SBP 2009, SEPAR 2006).

Wytyczne polskie

Organizacja ⁵	Rok wydania	Cel
Leczenie POChP		
PTChP 2014	2014 [81]	Leczenie i diagnostyka chorych na POChP
Leczenie AATD		
PTChP / PTPD / PTGD 2016	2016 [5]	Leczenie i diagnostyka chorych z wrodzonym niedoborem A1-PI

Wytyczne polskie dotyczące leczenia AATD w zakresie terapii objawowej oraz wspomagającej, terapii suplementacyjnej A1-PI oraz przeszczepu płuc są w większości zgodne z zagranicznymi wytycznymi.

Jedyną swoistą metodą leczenia AATD jest dożylna (i.v, łac. *intravenous*) suplementacja A1-PI, otrzymywaną z osocza zdrowych osób. Zaleca się stosowanie leczenia suplementacyjnego w dawce 60 mg/kg masy ciała/tydzień u chorych z ciężkim wrodzonym AATD, współwystępującą rozedmą płuc, surowiczym stężeniem A1-PI $\leq 11 \mu\text{mol/l}$ z wartością FEV₁ po przyjęciu leku rozszerzającego oskrzela 30%–65% w.n. lub rocznym zmniejszeniem wartości FEV₁ $\geq 50 \text{ ml/rok}$.

Terapia prowadzona jest dożywno.

Palenie tytoniu stanowi czynnik wykluczający chorego z leczenia suplementacyjnego.

Inne sposoby leczenia (podawanie preparatów A1-PI drogą wziewną, farmakologiczne wspomaganie wydzielania A1-PI z wątroby, przeszczepianie wątroby, podawanie innych inhibitorów elastazy granulocytarnej, operacyjne zmniejszanie objętości płuc, przeszczepianie płuc) znalazły ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej.

Zasady leczenia objawowego POChP współistniejącej z niedoborem A1-PI, nie odbiegają znacznie od standardowych metod postępowania w klasycznej postaci POChP. Zalicza się do nich: unikanie ekspozycji na czynniki drażniące, profilaktykę i leczenie zakażeń układu

⁵PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc; PTPD – Polskie Towarzystwo Pneumonologii Dziecięcej; PTGD – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii Dziecięcej

oddechowego, leczenie bronchodylatacyjne w przypadku wystąpienia objawów obturacji dróg oddechowych, rehabilitację oddechową i leczenie tlenem niewydolności oddychania.

Szczegółowy opis odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AATD

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [64]
	Rodzaj terapii	Terapia			
ATS/ERS 2016	Leczenie objawowe oraz wspomagające	Wskazane jest unikanie ekspozycji na dym tytoniowy oraz wspomaganie obecnych palaczy w rzucaniu palenia.	Silna	Wysoka	<u>Farmakoterapia obturacji dróg oddechowych (poziomy odpłatności)*:</u> * SABA – ryczałt; * LABA – ryczałt; * uLABA – 30%; * SAMA – ryczałt; * LAMA – ryczałt/30% (wyjątek: bromek akolidynium: brak refundacji); * wGKS – ryczałt; * SABA+SAMA – ryczałt/30%; * LABA+LAMA – brak refundacji; * LABA + wGKS – ryczałt.
PTChP / PTPD / PTGD 2016		Leczenie POChP w przebiegu wrodzonego niedoboru A1-PI: * rygorystyczne przestrzeganie zakazu palenia tytoniu: czynnego i biernego; * rygorystyczne unikanie ekspozycji na wziewne czynniki drażniące (w domu i w pracy); * leczenie bronchodylatoryjne w przypadku wystąpienia objawów obturacji dróg oddechowych; * profilaktyka i energiczne leczenie zakażeń układu oddechowego (zaleca się coroczne szczepienia przeciw grypie oraz okresowe szczepienia przeciw pneumokokom); * rehabilitacja ogólna i oddechowa, wskazane jest pisemne przygotowanie planu ćwiczeń; * zalecenia dietetyczne, wskazane jest zachowanie optymalnej masy ciała; * tlenoterapia domowa, zgodnie z ogólnie przyjętymi wskazaniami; * przeszczepienie płuc (zgodnie z ogólnie przyjętymi wskazaniami).	b/d	b/d	
BVP-SBP 2009		Chorym na stabilną postać AATD rekomendowane są terapie zalecane także chorym bez AATD ze współistniejącą rozedmą płuc, m.in. takie jak: wziewne leki rozszerzające oskrzela, profilaktyczne szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom; suplementacja tlenem (kiedy inne, konwencjonalne metody okazały się nieskuteczne), rehabilitacja oddechowa u osób z upośledzeniem funkcjonalnym układu oddechowego. Leczenie ciężkich zaostrzeń obejmuje terapię kortykosteroidami systemowymi podawanymi w krótkich cyklach, podawanie tlenu i wspomaganie oddychania (jeśli wskazane), a także antybiotykoterapię – przy wszystkich ropnych zaostrzeniach – ze względu na zagrożenie związane ze wzmożoną aktywnością elastolityczną u wybranych chorych na AATD.	b/d	b/d	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [64]
	Rodzaj terapii	Terapia			
SEPAR 2006		<p>Chorym zaleca się co kwartał wizytę u lekarza i wykonanie badania spirometrycznego oraz badania odpowiedzi na lek rozkurczowy (ang. <i>bronchodilator test</i>). Statyczna objętość płuc i badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, a także badania wątroby, powinny być oceniane raz w roku. Gazometria krwi tętniczej i tomografia komputerowa klatki piersiowej powinna być wykonywana, gdy jest to uzasadnione zmianami klinicznymi.</p> <p>Chorym z rozedmą płuc współistniejącą z AATD rekomendowane są terapie zalecane także chorym na POChP, z normalnym poziomem A1-PI, m.in. takie jak: rutynowa terapia wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela uzupełniona – gdy istnieje wskazanie – o wziewne kortykosteroidy oraz coroczne szczepienia przeciwko grypie i pneumokokom (badania wykazały dobrą odpowiedź chorych na szczepienia).</p> <p>Ze względu na wzmożoną aktywność elastazy u chorych na AATD, zaostrzenia choroby należy leczyć szybko i tak wcześnie, jak to możliwe poprzez zwiększenie dawki leku rozszerzającego oskrzela, podając doustne kortykosteroidy w krótkich cyklach oraz – gdy obserwowane są zmiany w ilości lub wyglądzie płwociny – podając antybiotyki.</p> <p>Suplementacja tlenem jest wskazana, gdy inne, konwencjonalne metody okazały się nieskuteczne. Rehabilitacja oddechowa zalecana jest dla chorych z upośledzeniem funkcjonalnym układu oddechowego.</p>	b/d	b/d	kontraktowanych
ATS/ERS 2016	Terapia suplementacyjna A1-PI (i.v.)	Terapia suplementacyjna A1-PI jest zalecana u wybranych chorych na AATD oraz FEV ₁ w zakresie 30%-65% w.n.	Silna	Wysoka	Wnioskowanie (aktualnie w Polsce terapia suplementacyjna A1-PI nie jest finansowana ze środków publicznych)
		Terapia suplementacyjna A1-PI jest zalecana u wybranych chorych na AATD z FEV ₁ <30% w.n.	Słaba	Niska	
		W przypadku chorych na AATD z FEV ₁ >65% w.n., zaleca się indywidualne rozpatrzenie korzyści płynących z ograniczenia spadku funkcji płuc, z uwzględnieniem kosztów terapii i braku dowodów potwierdzających korzystne działanie A1-PI w takich przypadkach.	Silna	Niska	
		Nie zaleca się stosowania wyższych niż obecnie zatwierdzonych przez FDA tygodniowych dawek A1-PI.	Słaba	Niska	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [64]
	Rodzaj terapii	Terapia			
		Terapia suplementacyjna A1-PI nie jest zalecana chorym na AATD z chorobą płuc, którzy nie zaprzestali palenia tytoniu.	Słaba	Niska	
		Nie zaleca się monitorowania stężenia A1-PI w celu udokumentowania odpowiedniego dawkowania A1-PI.	Silna	Średnia	
		Terapia suplementacyjna A1-PI nie jest zalecana chorym na AATD ze współistniejącą rozedmą lub rozstrzenię oskrzeli bez niedrożności dróg oddechowych.	Słaba	Niska	
		Terapia suplementacyjna A1-PI nie jest zalecana chorym na AATD i współistniejącym POChP o genotypie MZ	Silna	Niska	
GOLD 2017		Kandydatami do terapii suplementacyjnej są wszyscy chorzy ze stwierdzoną postępującą chorobą płuc, u których choroba ta jest związana z AATD. Uprzednio terapię suplementacyjną rekomendowano u chorych, u których FEV ₁ wynosił poniżej 65%. Ze względu na wysoki koszt leczenia i brak dowodów na uzyskiwanie przez chorych znacznych korzyści zdrowotnych, decyzję o podjęciu leczenia należy rozpatrywać indywidualnie. Największym ograniczeniem dla terapii suplementacyjnej jest bardzo wysoki koszt terapii oraz brak dostępności do niej w wielu krajach.	n/d	B	
		Zastosowanie terapii suplementacyjnej może przyczynić się do spowolnienia progresji rozedmy płuc.	n/d	B	
PTChP / PTPD / PTGD 2016		Jedyną swoistą metodą leczenia ciężkiego wrodzonego AATD jest dożylna suplementacja A1-PI za pomocą białka otrzymywanego z osocza osób zdrowych (udowodniona skuteczność biochemiczna – uzyskanie wzrostu stężenia A1-PI w osoczu chorych powyżej poziomu uznawanego za ochronny dla płuc; bezpieczeństwo terapii – nie powoduje ciężkich działań niepożądanych u większości chorych, przy przestrzeganiu przeciwwskazań do jej stosowania). Zaleca się stosowanie leczenia suplementacyjnego w dawce 60 mg/kg masy ciała/tydzień u chorych z ciężkim wrodzonym AATD, ze współistniejącą rozedmą płuc, surowiczym stężeniem A1-PI ≤11 μmol/l spełniających następujące kryteria spirometryczne: FEV ₁ po leku rozszerzającym oskrzela: 30%–65% w.n. lub roczne zmniejszenie wartości FEV ₁ ≥ 50 ml/rok.	b/d	b/d	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [64]
	Rodzaj terapii	Terapia			
		<p>Terapia prowadzona jest dożywotnio.</p> <p>Palenie tytoniu stanowi czynnik wykluczający chorego z leczenia suplementacyjnego.</p> <p>Nie wykazano, aby suplementacja A1-PI znacząco wpływała na poprawę stanu klinicznego chorych z łagodną i skrajnie ciężką obturacją.</p> <p>Nie potwierdzono, aby terapia suplementacyjna A1-PI stanowiła skuteczną profilaktykę rozwoju rozedmy u dorosłych obarczonych genotypem warunkującym ciężki AATD.</p> <p>Znaczącym ograniczeniem długotrwałego stosowania dożylnych terapii substytucyjnej A1-PI są wysokie koszty oraz konieczność cotygodniowych wlewnożylnych.</p>			
CTS 2012		<p>Suplementacyjną terapię A1-PI można rozważyć u chorych niepalących lub u byłych palaczy z POChP i rozedmą (FEV₁ 25%-80% w.n.), z udokumentowanym niedoborem A1-PI (stężenie ≤11 μmol/l), optymalnie leczonych farmakologicznie i nefarmakologicznie (w tym kompleksowa koordynacja leczenia i rehabilitacja oddechowa), z powodu udowodnionych korzyści w zakresie parametrów dotyczących:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ gęstości płuc zmierzonej za pomocą tomografii komputerowej; ⊗ śmiertelności. 	2	B	
		Brakuje dowodów wskazujących na korzyści płynące z zastosowania suplementacyjnej terapii A1-PI w zakresie leczenia zaostrzeń, czy wpływu na jakość życia chorych.		C	
		Brakuje dowodów wskazujących na korzyści płynące z zastosowania suplementacyjnej terapii A1-PI w zakresie leczenia zaostrzeń, czy wpływu na jakość życia chorych.	b/d	B	
NICE 2010/2015		<p>Terapia suplementacyjna A1-PI nie jest rekomendowana chorym z AATD ze współistniejącym POChP.</p> <p>Chorzy z POChP, u których zdiagnozowano AATD, powinni otrzymać skierowanie do specjalistycznego ośrodka, aby uzyskać informacje nt. postępowania klinicznego w tym schorzeniu.</p>	b/d	D	
BVP-SBP 2009		<p>Rozpoczęcie terapii suplementacyjnej A1-PI zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorym z ciężkim AATD: stężenie A1-PI <50 mg/dl (pomiar nefelometryczny) dla fenotypów PI*ZZ, PI*Z(null), PI*(null, null), a także niektórym chorym z fenotypem PI*SZ; 	b/d	b/d	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [64]
	Rodzaj terapii	Terapia			
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z początkowym FEV₁ w zakresie 30%-65% w.n. lub FEV₁ >65% w.n. i gwałtownym spadkiem FEV₁ (120 ml/rok); ⊗ rozpoczęte leczenie musi być kontynuowane, nawet jeśli FEV₁ spada poniżej 30% w.n. <p>Zalecana dawka A1-PI wynosi 60 mg/kg/tydzień.</p>			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [64]
	Rodzaj terapii	Terapia			
SEPAR 2006		<p>Terapia suplementacyjna A1-PI jest wskazana tylko u chorych z rozedmą płuc współistniejącą z AATD. Nie ma natomiast wpływu na choroby wątroby związane z tym schorzeniem. Nie stwierdzono również ewentualnych korzyści wynikających ze stosowania A1-PI w leczeniu innych, mniej powszechnych objawów niedoboru A1-PI, takich jak np. zapalenie tkanki podskórnej.</p> <p>Terapia suplementacyjna A1-PI jest zalecana chorym z ciężkim AATD, fenotypem PI*ZZ lub z rzadkim wariantem genu niedoborowego oraz klinicznymi objawami rozedmy. W przypadku niezaklasyfikowanych pod względem stwierdzonej AATD chorych (chorych, u których AATD nie objawia się klinicznie, lecz jest diagnozowany w badaniu przesiewowym rodziny chorego) należy stwierdzić przyspieszoną utratę funkcji płuc w czasie co najmniej 1 roku.</p> <p>Terapia A1-PI nie jest wskazana dla heterozygot PI*MZ lub PI*SZ.</p> <p>Ze względu na fakt, że krwiopochodne preparaty mogą zawierać śladowe ilości IgA (ang. <i>immunoglobulin A</i> – immunoglobulina A), a chorzy z niedoborem IgA mogą mieć we krwi krążące przeciwciała anty-IgA, należy wykluczyć występowanie niedoboru IgA przed rozpoczęciem terapii.</p> <p>Kryteria, które musi spełnić chory przed rozpoczęciem leczenia (muszą być spełnione wszystkie z wymienionych kryteriów):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek >18. r.ż.; ⊗ stwierdzone AATD (stężenie w surowicy <35% normy); ⊗ fenotyp PI*ZZ lub rzadki wariant genu niedoborowego; ⊗ nie palenie co najmniej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ⊗ rozedma płuc potwierdzona przez stwierdzone objawy oraz poziom FEV₁/FVC <70% i FEV₁ <80%; ⊗ w przypadku niezaklasyfikowanych pod względem stwierdzonej AATD chorych – udowodniona przyspieszona utrata funkcji płuc w czasie co najmniej 1 roku powinna być wykazana u chorych z FEV₁ 70%-80%; ⊗ wykluczony niedobór IgA; ⊗ gotowość na leczenie w szpitalu według ustalonego schematu. <p>Badania, które należy wykonać przed rozpoczęciem terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ immunoglobuliny; ⊗ ocena funkcji płuc; ⊗ tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; ⊗ całkowita ocena czynności wątroby. <p>Przed rozpoczęciem terapii suplementacyjnej A1-PI, nie zaleca się rutynowych szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.</p> <p>Zalecane dawki A1-PI wynoszą (dawka dostosowana indywidualnie dla każdego chorego):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 180 mg/kg/3 tygodnie – standardowa zalecana dawka w Hiszpanii; 	b/d	b/d	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Siła dowodu	Poziom rekomendacji	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [64]
	Rodzaj terapii	Terapia			
PTChP / PTPD / PTGD 2016	A1-PI wziewnie	Ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej z powodu niepotwierdzonej jak dotąd skuteczności.	b/d	b/d	Brak
PTChP / PTPD / PTGD 2016	Farmakologiczne wspomaganie wydzielania A1-PI z wątroby (w wytycznych nie wskazano nazw leków)	Ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej z powodu niepotwierdzonej dotąd skuteczności.	b/d	b/d	Brak
PTChP / PTPD / PTGD 2016	Inne inhibitory elastazy granulocytarnej	Ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej z powodu niepotwierdzonej dotąd skuteczności.	b/d	b/d	Brak
ATS/ERS 2016	Operacyjne zmniejszanie objętości płuc	Chorym na AATD ze współistniejącym POChP nie zaleca się operacyjnego zmniejszenia objętości płuc.	Słaba	Niska	Brak
SEPAR 2006		Ze względu na niejednoznaczne wyniki badań, uważa się, że chorzy na AATD nie są dobrymi kandydatami do tej interwencji, z powodu na morfologiczną charakterystykę dysfunkcji płuc w tym schorzeniu.	b/d	b/d	
PTChP / PTPD / PTGD 2016	Przeszczepienie płuc	Przeszczepienie płuc należy przeprowadzić zgodnie z ogólnie przyjętymi wskazaniami.	b/d	b/d	Przeszczepienie płuc jest finansowane z budżetu MZ, na podstawie indywidualnej zgody
BVP-SBP 2009		Wskazane u wybranych chorych z ciężką niewydolnością funkcjonalną i obturacją dróg oddechowych.	b/d	b/d	
SEPAR 2006		Wskazane u wybranych chorych z ciężką postacią AATD.	b/d	b/d	

*przedstawiono dane dla grup leków zalecanych do stosowania w przypadku objawów POChP zgodnie z aktualnymi wytycznymi (PTChP 2014 [81]). Szczegółowe zestawienie danych na temat finansowania ze środków publicznych poszczególnych leków w każdej ze wskazanych grup przedstawiono w rozdziale dotyczącym charakterystyki BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające) (rodział 6.1.). Objaśnienia skrótów: LABA – długodziałające leki β-adrenergiczne (ang. *long acting beta agonist*), LAMA – długodziałające leki antycholinergiczne (ang. *long acting muscarinic antagonists*), SABA – krótkodziałające leki β-adrenergiczne (ang. *short acting beta agonist*), SAMA – krótkodziałające leki antycholinergiczne (ang. *short*

acting muscarinic antagonists), uLABA – bardzo długo działające leki β -adrenergiczne (ang. *ultra long acting beta agonist*), wGKS – wziewne glikokortykosteroidy

Wyjaśnienie siły dowodów i poziomów rekomendacji:

Wytyczne ATS/ERS 2016:

Siła dowodu:

Silna / Średnia / Słaba. Ustalona na drodze głosowania komisji tworzącej wytyczne (eksperti - naukowcy i klinicyści) i na podstawie silnych rekomendacji. W przypadku braku konsensusu, opinia mniejszości została uwzględniona, zgodnie z rekomendacją.

Jakość dowodów:

Wysoka / Średnia / Niska.

Wytyczne GOLD 2017:

Poziom rekomendacji:

A – dowody uzyskane na podstawie dobrze zaprojektowanych RCT (ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne), zapewniających spójny wzorec wyników w populacji, do której odnosi się zalecenie;

B – dowody uzyskane na podstawie RCT, z ograniczoną liczbą chorych, badań *post-hoc*, analizy jednej z podgrup lub metaanalizy badań randomizowanych. Kategoria B odnosi się do sytuacji, kiedy istnieje niewielka liczba RCT, o niskiej liczebności, która różni się od populacji docelowej lub wyniki badania są częściowo rozbieżne.

C – dowody uzyskane na podstawie badań nieeksperymentalnych, nierandomizowanych lub badań obserwacyjnych;

D – dowody uzyskane na podstawie konsensusu panelu ekspertów. Kategoria ta ma zastosowanie, gdy zalecenie zostało uznane za wartościowe, jednak nie zostało poparte wystarczającymi dowodami z literatury klinicznej, przez co niemożliwe było zaklasyfikowanie jej do innego poziomu rekomendacji. Konsensus panelu ekspertów oparty jest na doświadczeniu klinicznym lub wiedzy ekspertów.

Wytyczne CTS 2012:

Siła dowodu:

1. – Silna rekomendacja: pożądane rezultaty interwencji przewyższają nad niepożądanymi efektami (lub odwrotnie);

2 – Słaba rekomendacja: pożądane rezultaty interwencji oraz związane z nią niepożądane efekty są zrównoważone.

Poziom rekomendacji:

A – dobrze zaprojektowane RCT, ze spójnymi i mającymi bezpośrednio zastosowanie wynikami;

B – badanie randomizowane, z ograniczeniami w zakresie niespójności wyników lub poważnymi ograniczeniami metodycznymi;

C – badania obserwacyjne lub uogólnione wyniki RCT przeprowadzone w innej, odmiennej grupie osób niż te, których dotyczy zalecenie.

Wytyczne NICE 2010:

Poziom wiarygodności:

Ia – dowody uzyskane na podstawie przeglądów systematycznych lub metaanaliz RCT;

Ib – dowody uzyskane na podstawie minimum jednego, właściwie zaprojektowanego RCT;

IIa – dowody uzyskane na podstawie minimum jednego, nierandomizowanego badania klinicznego;

IIb – dowody uzyskane na podstawie co najmniej jednego badania quasi-eksperymentalnego;

III – dowody uzyskane na podstawie opisowych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, korelacyjne i opisy przypadków;

IV – dowody uzyskane na podstawie raportów komisji eksperckich lub z doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów;

DS – dowody uzyskane na podstawie badań diagnostycznych;

NICE – dowody uzyskane na podstawie wytycznych NICE lub Programu Oceny Technologii Medycznych;

HSC – dowody uzyskane na podstawie okólników służby zdrowia.

Poziom rekomendacji:

A – bazuje na poziomie dowodów naukowych z poziomu I;

B – bazuje na poziomie dowodów naukowych z poziomu II lub ekstrapolowanych dowodów naukowych z poziomu I;

C – bazuje na poziomie dowodów naukowych z poziomu III lub ekstrapolowanych dowodów naukowych z poziomu I lub II;

D – bazuje głównie na poziomie dowodów naukowych z poziomu IV lub ekstrapolowanych dowodów naukowych z poziomu I, II lub III;

DS – dowody uzyskane na podstawie badań diagnostycznych;

NICE – dowody uzyskane na podstawie wytycznych NICE lub Programu Oceny Technologii Medycznych;

HSC – dowody uzyskane na podstawie okólników służby zdrowia.

Podsumowanie

Na podstawie zgromadzonych zaleceń można wnioskować, iż jedyną dostępną aktualnie opcją leczniczą możliwą do zastosowania u chorych na AATD jest suplementacja inhibitorem alfa-1 proteinazy. U większości chorych, u których zdiagnozowano AATD stosuje się natomiast wyłącznie leczenie objawowe (BSC, ang. *best supportive care*), charakterystyczne dla chorych na POChP.

3.6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania A1-PI

3.6.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje. Zidentyfikowano łącznie 5 dokumentów, wśród których 3 dotyczą produktu leczniczego Prolastin®.

Lek	Organizacja ⁶	Rok wydania
Respreeza®	SMC	2016 [83]
	HAS	2016 [41]
Prolastin®	CED	2011 [23]
		2009 [22]
Alfalastin®	HAS	2006 [42]

Zagraniczne organizacje wydały 5 rekomendacji dla zastosowania różnych produktów leczniczych zawierających A1-PI w leczeniu AATD ze współistniejącą rozedmą płuc.

Rekomendacje wydane dla produktu Prolastin® przez CED były negatywne. Brak pozytywnej decyzji co do objęcia go finansowaniem w ramach *Ontario Public Drug Programs* został uzasadniony w 2011 roku przez CED brakiem dowodów świadczących o skuteczności klinicznej tej terapii. Ponadto uzasadnienie kosztów leczenia w relacji do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych uznano za niewystarczające. W 2009 roku, również organizacja CED, wydała negatywną rekomendację co do objęcia finansowaniem leku Prolastin® w ramach

⁶CED – ang. *Committee to Evaluate Drugs* - Komisja ds. Ewaluacji Leków, działająca w Kanadzie; HAS – fr. *Haute Autorité de Santé* – agencja oceny technologii medycznych we Francji; SMC – ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków

Exceptional Access Program, jednak nie przedstawiono dla tej decyzji żadnego uzasadnienia.

HAS w 2016 roku wydała dokument, w którym wskazano pozytywną rekomendację dla włączenia produktu leczniczego Respreeza® na listę leków stosowanych w ramach leczenia szpitalnego. Wykazano, że lek ten charakteryzuje się porównywalną skutecznością do aktualnie stosowanego we Francji produktu (Alfalastin®). Z kolei negatywną rekomendację dla A1-PI (produkt leczniczy Respreeza®) wydała w 2016 roku organizacja SMC. W analizie klinicznej złożonej przed podmiot odpowiedzialny wykazano skuteczność A1-PI względem placebo w odniesieniu do redukcji wskaźnika utraty gęstości płuc, jednak uznano, że nie jest to klinicznie istotny punkt końcowy. Ponadto nie wykazano poprawy w zakresie częstości występowania zaostrzeń, poprawy parametrów płucnych oraz poprawy jakości życia a uzasadnienie kosztów terapii w relacji do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych było niewystarczające do objęcia leku finansowaniem.

Z kolei HAS w 2006 roku wydał pozytywną decyzję refundacyjną skutkującą włączeniem produktu Alfalastin® na listę produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych jednostkach publicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie informacji na temat odnalezionych rekomendacji finansowych dla A1-PI.

Tabela 3.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy	CED 2011	Negatywna	Leczenie rozedmy płuc współistniejącej z AATD.	Prolastin® nie może być finansowany w ramach <i>Ontario Public Drug Programs</i> , ze względu na brak dowodów wskazujących na korzyści kliniczne z terapii tym lekiem. Przedstawione przez podmiot odpowiedzialny uzasadnienie kosztów terapii w porównaniu do korzyści zdrowotnych z zastosowania leku Prolastin® było niewystarczające by uzyskać akceptację CED.
	CED 2009	Negatywna	Przewlekła terapia zastępcza chorych z wrodzonym AATD, z kliniczną demonstracją rozedmy całego zrazika.	Finansowanie leku Prolastin® nie jest możliwe w ramach <i>Exceptional Access Program</i> (nie przedstawiono uzasadnienia decyzji)
	SMC 2016	Negatywna	Chorzy z udokumentowanym ciężkim niedoborem A1-PI (genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ)	Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wiarygodnych analiz klinicznej i ekonomicznej dla wnioskowanej technologii (Respreeza®). W przedłożonej analizie wykazano skuteczność względem placebo w odniesieniu do redukcji wskaźnika utraty gęstości płuc, jednak uznano, że nie jest to klinicznie istotny punkt końcowy. Ponadto nie wykazano poprawy w zakresie częstości występowania zaostrzeń, poprawy parametrów płucnych oraz poprawy jakości życia. Ponadto uzasadnienie kosztów terapii w relacji do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych było niewystarczające do objęcia leku finansowaniem.
	HAS 2016	Pozytywna	Chorzy z udokumentowanym ciężkim niedoborem AAT w celu	Zarekomendowano włączenia produktu leczniczego Respreeza® na listę leków stosowanych w ramach lecznictwa szpitalnego. Ze względu na brak podstaw do oceny

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			spowolnienia progresji choroby	istotności klinicznej wyników terapii w odniesieniu do utraty gęstości płuc w porównaniu z placebo uznano, że leczenie produktem leczniczym Respreeza® jest związane z uzyskiwaniem przez chorych porównywalnych korzyści zdrowotnej z aktualnie stosowanym we Francji produktem (Alfalastin®).
	HAS 2006	Pozytywna	Chorzy na ciężką postać wrodzonej AATD ze współistniejącą rozedmą płuc, o fenotypie PI*ZZ lub PI*SZ.	Lek Alfalastin® zostaje włączony na listę produktów leczniczych zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych jednostkach publicznych, zgodnie ze wskazaniem i dawką zamieszczoną w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

3.6.2.2. Rekomendacje polskie

W celu odnalezienia polskich rekomendacji dotyczących finansowania A1-PI stosowanego w terapii dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinyazy (fenotypy PI*ZZ, PI*Z(null), PI*(null,null) oraz PI*SZ) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ od 35% do 60% w.n.) przeszukano stronę internetową AOTMiT.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów dotyczących polskich rekomendacji finansowych dla leków stosowanych w powyższym wskazaniu.

3.6.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych⁷ w długotrwałym leczeniu wspomagającym u chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteiny i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%). Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 10.1).

Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w sierpniu 2016 roku ustalono, iż terapią stosowaną w populacji docelowej jest leczenie objawowe (BSC).

[Redacted content]

4. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla ludzkiego inhibitora alfa-1 proteiny (A1-PI), określono na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Prolastin®* [18]. Stanowią ją dorośli chorzy

[Redacted content]

z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (fenotypy PI*ZZ, PI*Z(null), PI*(null,null) oraz PI*SZ; PI – inhibitor proteazy, ang. *protease inhibitor*) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ od 35% do 60% wartości należnej (w.n.)).

W ChPL *Prolastin*[®], wskazanie rejestracyjne zawiera określeniem stopnia nasilenia obturacji dróg oddechowych (umiarkowane) oraz wskazany przedział dla wartości FEV₁. W celu jak najbardziej precyzyjnego określenia populacji docelowej w niniejszej analizie zrezygnowano z określenia „o umiarkowanym nasileniu”, pozostawiając dokładnie określony zakres wartości dla FEV₁.



W załączniku 10.1 przedstawiono projekt Programu lekowego „*Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa 1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10: E88.0)*”.

5. Interwencja – ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy (A1-PI)

Produkt leczniczy Prolastin[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 27.04.2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Grifols Deutschland GmbH. Prolastin[®] dostępny jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji (1 000 mg). Zgodnie z zapisami zawartymi w ChPL lek ten stosuje się w dawce 60 mg/ kg m.c./tydz. (co odpowiada 180 ml gotowego roztworu zawierającego 25 mg/ml ludzkiego inhibitora alfa-1-proteinazy dla pacjenta ważącego 75 kg) w krótkotrwałej infuzji dożylniej, tak aby utrzymać stężenie inhibitora alfa-1-proteinazy w surowicy stale powyżej 80 mg/dl (co odpowiada wartości 1,3 mikromoli w płucach).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) Prolastin®**

Kod ATC*	B02AB02 – inhibitor proteiny
Działanie leku	Inhibitor alfa-1 proteiny ma masę cząsteczkową 51kDa i należy do grupy osoczowych inhibitorów proteaz. Jest jednym spośród enzymów, który hamuje aktywność elastazy granulocytów obojętnochłonnych. Współcześnie przyjmuje się, że w patogenezie rozedmy wywołanej niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy rolę odgrywa przewlekła dysproporcja pomiędzy aktywnością elastazy a aktywnością inhibitora alfa-1-proteinazy. Elastaza, syntetyzowana przez komórki prozapalne w dolnych drogach oddechowych, ma zdolność niszczenia tkanki włóknistej. Jednym z głównych inhibitorów elastazy jest inhibitor alfa-1-proteinazy, którego brakuje we wrodzonym niedoborze inhibitora alfa-1-proteinazy. W tym przypadku miąższ płucny traci ochronę przed elastazą uwalnianą z granulocytów obojętnochłonnych w dolnych drogach oddechowych, przez co dochodzi do przewlekłej ekspozycji na jej działanie. Prowadzi to do postępującego niszczenia tkanki łącznej, a kiedy stężenie inhibitora alfa-1 proteiny w surowicy zmniejszy się poniżej 80 mg/dl wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozedmy.
Zarejestrowane wskazanie	Prolastin® stosuje się w długotrwałym leczeniu wspomagającym u chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy (fenotypy PI*ZZ, PI*Z(null), PI*(null, null) oraz PI*SZ) i obturacją dróg oddechowych (FEV ₁ 35%-60%) oraz w celu klinicznej oceny stanu chorego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Jeżeli nie zalecono innego sposobu dawkowania, w większości przypadków wystarcza podanie raz w tygodniu dawki 60 mg substancji czynnej na kilogram masy ciała (co odpowiada 180 ml gotowego roztworu zawierającego 25 mg/ml ludzkiego inhibitora alfa-1-proteinazy dla chorego ważącego 75 kg) w krótkotrwałej infuzji dożylniej, tak aby utrzymać stężenie inhibitora alfa-1-proteinazy w surowicy stale powyżej 80 mg/dl (co odpowiada wartości 1,3 μmoli w płucach). Przyjmuje się, że te wartości stężeń dla surowicy i płynu surowiczego wyścielającego pęcherzyki płucne zabezpieczają przed dalszą progresją rozedmy płuc.</p> <p>Suchą substancję należy wymieszać i rozpuścić w rozpuszczalniku (40 ml wody do wstrzykiwań), przestrzegając zasad aseptyki, w następujący sposób:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. obie fiołki (substancja sucha i rozpuszczalnik) powinny być w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C); 2. zdjąć osłonki z obu fiołek i zdezynfekować gumowe korki, używając oddzielnego sterylnego wacika do każdego z nich (lub spryskać je płynem dezynfekcyjnym); 3. zdjąć osłonkę z jednego końca aparatu do mieszania leków i wprowadzić końcówkę przez korek do fiołki z rozpuszczalnikiem; 4. zdjąć osłonkę z drugiego końca aparatu do mieszania leków i jego odsłoniętą końcówką ostrożnie, pod kątem 90° przekłuć środek korka fiołki z substancją suchą; 5. przelać rozpuszczalnik do fiołki z substancją suchą. Wyrzucić fiołkę z rozpuszczalnikiem i aparat do mieszania leków; 6. wolnym, okrężnym ruchem wymieszać proszek z rozpuszczalnikiem. Jedynie całkowicie przezroczysty roztwór nadaje się do użycia. Gotowy roztwór należy zużyć w ciągu 3 godzin od sporządzenia. Pozostałość niewykorzystanego roztworu należy wyrzucić. <p>Przygotowany roztwór powinien być przezroczysty do lekko opalizującego w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtawo-zielonego.</p> <p>Przygotowany roztwór należy podać w powolnej infuzji dożylniej za pomocą odpowiedniego zestawu do infuzji. Szybkość infuzji nie powinna przekraczać 0,08 ml/kg/min. (co odpowiada 6 ml/min. u chorego ważącego 75 kg).</p> <p>O okresie leczenia decyduje lekarz prowadzący. Nie ma zaleceń dotyczących maksymalnego okresu leczenia.</p> <p>Leczenie chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy powinien prowadzić lub nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłych, obturacyjnych</p>

	chorób płuc.
Uwagi szczególne	W dwóch kontrolowanych rejestrach obserwacyjnych najbardziej znaczące spowolnienie redukcji czynnika FEV ₁ stwierdzono w grupie chorych z wartościami FEV ₁ od 35% do 60%.
Monitorowanie stosowanej technologii	<p>Podczas stosowania leku Prolastin® należy zwracać uwagę na wskazane poniżej objawy.</p> <p>Podczas leczenia preparatem Prolastin® zaobserwowano następujące działania niepożądane, występujące niezbyt często (u 1 na 100 osób):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dreszcze (ICD-10: R68.83), gorączka (ICD-10: R50.9), objawy grypopodobne (ICD-10: J11), ból w klatce piersiowej (ICD-10: R07.3); ⊗ pokrzywka (ICD-10: L50); ⊗ zawroty głowy, oszołomienie (ICD-10: R42); ⊗ utrudnione oddychanie (duszność) (ICD-10: R06.0); ⊗ wysypka (ICD-10: R21); ⊗ nudności (ICD-10: R11); ⊗ bóle stawów (ICD-10: M25.5). <p>Jeżeli podczas podawania infuzji leku Prolastin® wystąpią działania niepożądane, infuzja nie powinna być kontynuowana, w zależności od rodzaju i ciężkości objawów niepożądanych.</p> <p>W przypadku ciężkiej reakcji nadwrażliwości (ze spadkiem ciśnienia krwi, dusznością a nawet wstrząsem anafilaktycznym) (ICD-10: T88.6), stosowanie leku Prolastin® powinno być natychmiast przerwane i włączone odpowiednie leczenie, a w razie konieczności należy wdrożyć postępowanie przeciwwstrząsowe.</p> <p>Szczegółowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania leku Prolastin® znajdują się w <i>Analizie klinicznej</i>, w rozdziale 6 (Dodatkowa ocena bezpieczeństwa).</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Obecnie ludzki inhibitor alfa-1 proteinazy nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.
Umiejscowienie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym	<p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (ATS/ERS 2016) zaleca się stosowanie A1-PI u chorych na AATD z wartością FEV₁ w zakresie 30%-65% w.n. oraz <30% w.n., natomiast w przypadku chorych z FEV₁ >65% w.n., zaleca indywidualne rozpatrzenie korzyści płynących z ograniczenia spadku funkcji płuc, z uwzględnieniem kosztów terapii i braku dowodów potwierdzających korzystne działanie A1-PI w takich przypadkach.</p> <p>Wytyczne belgijskie zalecają rozpoczęcie terapii suplementacyjnej A1-PI chorym z początkowym FEV₁ w zakresie 30%-65% w.n. Wskazują także na chorych z FEV₁ >65% w.n. i gwałtownym spadkiem FEV₁ (120 ml/rok), a także chorych z ciężkim AATD (stężenie A1-PI <50 mg/dl (pomiar nefelometryczny) dla fenotypów PI*ZZ, PI*Z(null), PI*(null, null) oraz niektórzy chorzy z fenotypem PI*SZ). Rozpoczęte leczenie musi być kontynuowane, nawet jeśli FEV₁ spada poniżej 30% w.n.</p> <p>Wytyczne ATS/ERS, CTS oraz SEPAR nie zalecają terapii A1-PI chorym na AATD z chorobą płuc, którzy nie zaprzestali palenia tytoniu.</p>

*ATC – ang. *The Anatomical Therapeutic Chemical Classification* – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

**opracowanie na podstawie ChPL z 2.07.2014 r.

5.1. Ocena biorównoważności produktów zawierających A1-PI

A1-PI jest dostępny pod różnymi nazwami handlowymi (m.in. Prolastin[®], Glassia[®], Aralast[®], Respreeza[®]). Jako że jest produktem uzyskiwanym z osocza zdrowych osób podlega ocenie jako lek biologiczny.

W celu oceny biorównoważności poszczególnych produktów leczniczych zawierających A1-PI przeprowadzono jakościową analizę danych. Zgromadzono dane dotyczące porównania produktu leczniczego Prolastin[®] względem następujących produktów zawierających A1-PI:

- ⊗ Aralast[®];
- ⊗ Zemaira[®] (lek na terenie Europy jest zarejestrowany pod nazwą Respreeza[®]);
- ⊗ Glassia[®].

Na podstawie zebranych danych można wnioskować, iż porównywane produkty A1-PI zasadniczo nie różnią się pod względem skuteczności (*non-inferiority*) i bezpieczeństwa terapii. Ponadto wykazano, że Prolastin[®] jest biorównoważny względem produktu Aralast[®] i Respreeza[®]. W przypadku porównania z produktem Aralast[®] nie wykazano biorównoważności dla parametrów $t_{1/2}$ oraz t_{max} , jednak uznano, że różnice nie były istotne klinicznie

Podsumowując, nie wykazano różnic pomiędzy poszczególnymi analizowanymi produktami A1-PI mogących istotnie wpływać na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, przez co można wnioskować na temat skuteczności i bezpieczeństwa A1-PI na podstawie badań dla każdego z tych preparatów.

Zestawienie danych dotyczących biorównoważności analizowanych produktów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Charakterystyka badań porównujących różne preparaty A1-PI pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i parametrów farmakokinetycznych[^]

Badanie	Porównanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Analizowane punkty końcowe	Wnioski autorów
ATC 9701 [78, 79]	Prolastin [®] vs Aralast [®]	<p>Eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy.</p> <p>Okres obserwacji: 96 tyg.</p> <p>Badanie zakończono przed planowanym terminem zakończenia z powodu niewystarczającej ilości leku Aralast[®] (przed zakończeniem badania, lek Aralast[®] zastąpiono lekiem Prolastin[®], gdy ilości leku Aralast[®] były niewystarczające by zapewnić ustalony w protokole schemat leczenia).</p>	<p>N=28 (Aralast[®], N=14; Prolastin[®], N=14) chorych na AATD ze współistniejącą rozedmą, którzy zaprzestali leczenia suplementacyjnego A1-PI na 6 mies. przed włączeniem do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ mężczyźni, n (%): Aralast[®]: 10 (71,4), Prolastin[®]: 11 (78,6); ⊕ wiek, średnia (SD) [lata]: Aralast[®]: 45 (11), Prolastin[®]: 49 (7); ⊕ rasa biała, n (%): Aralast[®]: 14 (100,0); Prolastin[®]: 14 (100,0); ⊕ masa ciała, średnia (SD) [kg]: Aralast[®]: 84 (12); Prolastin[®]: 91 (15); ⊕ fenotyp, n (%): Aralast[®]: PI*ZZ: 14 (100,0); Prolastin[®]: PI*ZZ: 13 (92,9), PI*MmaltonZ: 1 (7,1); ⊕ stężenie osoczkowe A1-PI, średnia (SD) [μmol/l]: Aralast[®]: 5,7 (1,0), Prolastin[®]: 5,7 (1,3); ⊕ FEV₁, średnia (SD) [% w.n.]: Aralast[®]: 48 (18), Prolastin[®]: 47 (15); ⊕ palenie tytoniu w przeszłości, n (%): Aralast[®]: 11 (78,6), Prolastin[®]: 14 	<p>A1-PI i.v. (Aralast[®], Prolastin[®]) 60 mg/kg/tydzień przez 10 tyg. Po tym czasie, u wszystkich chorych rozpoczęto terapię lekiem Aralast[®].</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ ocena skuteczności leku Aralast[®] względem leku Prolastin[®]; ⊕ ocena profilu bezpieczeństwa terapii A1-PI. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ leki Aralast[®] oraz Prolastin[®] w zastosowanym schemacie terapeutycznym, wykazują podobną skuteczność w zakresie osiągnięcia i utrzymania docelowego minimalnego stężenia A1-PI oznaczonego przed podaniem następnej dawki leku (ang. <i>trough level</i>) >11 μmol (okres obserwacji: 8-11 tyg.); ⊕ leki Aralast[®] oraz Prolastin[®] wykazują podobną skuteczność w zakresie utrzymania na stałym poziomie pojemności elastazy antyneutrofilowej (okres obserwacji: 8-11 tyg.); ⊕ leki Aralast[®] oraz Prolastin[®] są dobrze tolerowane przez chorych oraz charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa w zakresie częstotliwości, ciężkości i objawów zaobserwowanych działań niepożądanych; ⊕ lek Aralast[®] jest biorównoważny względem leku Prolastin[®] (nie wykazano biorównoważności dla parametrów t_{1/2} oraz t_{max}, jednak różnice nie były istotne klinicznie).

Badanie	Porównanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Analizowane punkty końcowe	Wnioski autorów
			(100,0)*. Z badania utracono łącznie 2 (7,1%) chorych (1 (3,6%) chory z grupy Aralast [®] z powodu wycofania zgody na udział w badaniu po 6 infuzjach oraz 1 (3,6%) chory z grupy Prolastin [®] , po pierwszej infuzji, z powodu zapalenia płuc powstałego na skutek niezaplanowanej bronchoskopii w celu usunięcia ciała obcego).			
Study 1002 [30, 33]	Prolastin [®] vs Zemaira [®] (na terenie Europy zarejestrowany jako Respreeza [®])	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, 1-ośrodkowe.	N=18 chorych (Zemaira [®] oraz Prolastin [®]) na AATD.	A1-PI i.v. (Zemaira [®] , Prolastin [®]) 60 mg/kg/tydzień.	* wykazanie biorównoważności leku Zemaira [®] względem leku Prolastin [®] .	* lek Zemaira [®] jest porównywalny względem leku Prolastin [®] (non-inferiority) w zakresie biodostępności mierzonej za pomocą AUC (ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu) funkcjonalnego stężenia A1-PI.
Study 2002 [30, 77, 33]	Prolastin [®] vs Zemaira [®]	Badanie eksperymentalne, randomizowane, zaślepienie (odstąpienie od zaślepienia po 10 tyg.), wieloośrodkowe; Okres obserwacji: 24 tyg.	N= 44 (Zemaira [®] , N=30; Prolastin [®] , N=14) niepalących chorych na AATD z towarzyszącą, klinicznie potwierdzoną rozedmą : * mężczyźni, n (%): Zemaira [®] : 21 (70,0); Prolastin [®] : 7 (50,0); * wiek, średnia (SD) [lata]: Zemaira [®] : 50 (7); Prolastin [®] : 56 (9); * rasa kaukaska, n (%): Zemaira [®] : 30 (100,0); Prolastin [®] : 14 (100,0); * masa ciała, średnia (SD)	A1-PI i.v. (Zemaira [®]) 60 mg/kg/tydzień przez 26 tyg. N=9 lub przez 24 tyg. N=29; Prolastin [®] 60 mg/kg/tydzień przez 10 tyg., następnie Zemaira [®] 60 mg/kg/tydzień przez 14 tyg. N=14.	* ocena skuteczności leku Zemaira [®] ; * ocena profilu bezpieczeństwa leku Zemaira [®] .	* leki Zemaira [®] oraz Prolastin [®] w zastosowanym schemacie terapeutycznym, wykazują podobną skuteczność (non-inferiority) w zakresie utrzymania docelowego stężenia antygenowego A1-PI oznaczonego przed podaniem następczej dawki leku >11 μmol (okres obserwacji: 7-11 tyg. oraz 2-24 tyg.); * leki Zemaira [®] oraz Prolastin [®] charakteryzują się podobnym, dobrze tolerowanym profilem bezpieczeństwa.

Badanie	Porównanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Analizowane punkty końcowe	Wnioski autorów
			<p>[kg]: Zemaira®: 84,4 (18,3); Prolastin®: 89,3 (17,6);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ fenotyp, n (%): Zemaira®: PI*ZZ: 30 (100,0); Prolastin®: 14 (100,0); ⊕ FEV₁, średnia (SD) [% w.n.]: Zemaira®: 48,0 (22,2); Prolastin®: 45,2 (16,7). <p>Z badania utracono łącznie 2 (4,5%) chorych: 1 (2,3%) chorego w etapie zaślepiionym z powodu zgonu oraz 1 (2,3%) chorego w etapie otwartym z powodu wycofania się z badania.</p>			
Study API 002 [7, 73]	Prolastin® vs Glassia®	<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepiione (odstąpienie od zaślepiienia po 12 tyg.), wielośrodkowe;</p> <p>Okres obserwacji: 28 tyg.</p>	<p>N=50 (Glassia®, N=33; Prolastin®, N=17) chorych na AATD, z objawami choroby płuc, którzy zaprzestali leczenia suplementacyjnego A1-PI na 5 tyg. przed włączeniem do badania**:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ mężczyźni, n (%): Glassia®: 17 (51,5); Prolastin®: 8 (47,1); ⊕ wiek, średnia (SD) [lata]: Glassia®: 55,4 (7,7); Prolastin®: 55,7 (9,2); ⊕ rasa kaukaska, n (%): Glassia®: 33 (100,0); Prolastin®: 16 (94,1); ⊕ masa ciała, średnia (SD) [kg]: Glassia®: 82,3 (23,1); Prolastin®: 85,7 (17,7); ⊕ fenotyp, n (%): Glassia®: 	A1-PI i.v. (Glassia®, Prolastin®) 60 mg/kg/tydzień przez 12 tyg. Po tym czasie, u wszystkich chorych rozpoczęto terapię lekiem Glassia®.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ ocena skuteczności leku Glassia® względem leku Prolastin®; ⊕ ocena profilu bezpieczeństwa leku Glassia®. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ leki Glassia® oraz Prolastin® w zastosowanym schemacie terapeutycznym, wykazują podobną skuteczność (non-inferiority) w zakresie utrzymania średniego stężenia antygenowego A1-PI oznaczonego przed podaniem następczej dawki leku ≥11 μmol (okres obserwacji: 7-12 tyg.); ⊕ leki Glassia® oraz Prolastin® wykazują podobną skuteczność w zakresie utrzymania na stałym poziomie stężenia funkcjonalnego A1-PI (okres obserwacji: 7-12 tyg.); ⊕ leki Glassia® oraz Prolastin® charakteryzują się podobnym, dobrze tolerowanym profilem bezpieczeństwa.

Badanie	Porównanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Analizowane punkty końcowe	Wnioski autorów
			PI*ZZ: 28 (84,8); PI*MZ: 2 (6,1); PI*SZ: 2 (6,1), nieznan: 1 (3,0); Prolastin®: PI*ZZ: 15 (88,2); nieznan: 2 (11,8) Z badania utracono łącznie 2 (4,0%) chorych (1 (2,0%) chory z grupy Glassia® oraz 1 (2,0%) chory z grupy Prolastin® z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych).			

^N – liczba chorych w grupie; n – liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie; SD – ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

*chorzy byli zobowiązani do zaprzestania palenia na 6 mies. przed włączeniem do badania

**chorzy byli zobowiązani do zaprzestania palenia na minimum 3 mies. przed włączeniem do badania

Porównanie parametrów farmakokinetycznych produktu Prolastin® względem produktu Aralast® wykazało, że leki są porównywalne pomiędzy sobą. Nie wykazano jedynie biorównoważności w zakresie czasu półtrwania oraz czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku. Stwierdzono natomiast, iż różnice te nie mają klinicznie istotnego wpływu na skuteczności i bezpieczeństwo analizowanych produktów.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Porównanie parametrów farmakokinetycznych leku Aralast® względem leku Prolastin® na podstawie badania ATC 97-01

Parametr	Aralast®		Prolastin®		p	Biorównoważność
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
AUC [mmol*dzień/l]	127 (17)	14	136 (22)	13	p=0,219	TAK
AUC Aralast® / AUC Prolastin®	0,93 (90% CI: 0,84; 1,03)					
C _{max} [μmol/l]	37,1 (4,8)	14	41,0 (7,1)	13	p=0,103	TAK
C _{max} Aralast® / C _{max} Prolastin®	0,90 (90% CI: 0,82; 1,00)					
t _{1/2} [dni]	5,9 (1,2)	14	5,1 (0,5)	13	p=0,035	NIE
t _{1/2} Aralast® / t _{1/2} Prolastin®	1,15 (90% CI: 1,03; 1,29)					
t _{max} [h]	1,1 (0,3)	14	1,5 (1,4)	13	p=0,336	NIE
t _{max} Aralast® / t _{max} Prolastin®	0,73 (90% CI: 0,40; 1,23)					

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo zestawienie danych dla wybranych punktów końcowych z badań porównujących różne preparaty A1-PI w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 7.

Zestawienie wyników dla wybranych punktów końcowych z badań porównujących różne preparaty A1-PI w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa

Porównywane leki	Badanie	Punkty końcowe			
		Skuteczność			Bezpieczeństwo
		Oszczone stężenie A1-PI oznaczone przed podaniem następną dawką leku (ang. <i>trough level</i>)*	Pojemność elastazy antyneutrofilowej (ang. <i>anti-NE capacity</i>) oznaczona przed podaniem następną dawką leku (ang. <i>trough level</i>)**	Stężenie A1-PI, pojemność elastazy antyneutrofilowej, stężenie wolnej NE oraz kompleksów inhibitor alfa-1 proteinazy : elastaza neutrofilowa (A1-PI : NE) w ELF pozyskanym z BAL ⁸	
Prolastin® vs Aralast®	ATC 9701 [78, 79]	<p>* Okres obserwacji: 8-11 tyg.: Aralast® (n=13), średnia (SD) [μmol/l]: 15,3 (2,5); Prolastin® (n=13), średnia (SD) [μmol/l]: 16,9 (2,3); p=0,026;</p> <p>* Okres obserwacji: 12-24 tyg.: Aralast® (n=13), współczynnik regresji (90% CI) [μmol/l/tydzień]: -0,024 (-0,088; 0,040) Prolastin® współczynnik regresji (90% CI) [μmol/l/tydzień]: 0,018 (-0,043; 0,080).</p>	<p>* Okres obserwacji: 8-11 tyg.: Aralast® (n=13), średnia (SD) [μmol/l]: 15,3 (2,4); Prolastin® (n=13), średnia (SD) [μmol/l]: 15,7 (2,6); p=0,003;</p> <p>* Okres obserwacji: 1-7 tyg.: Aralast® (n=13), średnia (SD) [μmol/l]: 12,3 (3,0); Prolastin® (n=13), średnia (SD) [μmol/l]: 12,3 (2,5); p=0,010.</p>	<p>* Okres obserwacji: 1-7 tyg.: Stężenie A1-PI w ELF⁹, średnia (SD) [nmol/l]: Aralast® (n=5): 1,104 (905); Prolastin® (n=3): 1,188 (432); p=0,888;</p> <p>Pojemność elastazy antyneutrofilowej w ELF, średnia (SD) [nmol/l]: Aralast® (n=5): 549 (1,419); Prolastin® (n=3): 779 (575); p=0,803;</p> <p>Stężenie wolnej NE, średnia (SD) [nmol/l]:</p>	<p>* Okres obserwacji: 24 tyg.: Ciężkie zdarzenia niepożądane: Aralast®, n=0 (0,0%); Prolastin®, n=2 (7,7%).</p>

⁸ ang. *bronchoalveolar lavage* – płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe

⁹ ang. *epithelial lining fluid* – płyn pokrywający nabłonek

Porównywane leki	Badanie	Punkty końcowe			
		Skuteczność			Bezpieczeństwo
		Osoczowe stężenie A1-PI oznaczone przed podaniem następnej dawki leku (ang. <i>trough level</i>)*	Pojemność elastazy antyneutrofilowej (ang. <i>anti-NE capacity</i>) oznaczona przed podaniem następnej dawki leku (ang. <i>trough level</i>)**	Stężenie A1-PI, pojemność elastazy antyneutrofilowej, stężenie wolnej NE oraz kompleksów inhibitor alfa-1 proteinazy : elastaza neutrofilowa (A1-PI : NE) w ELF pozyskanym z BAL ⁸	
				<p><u>Aralast</u>® (n=5): 21 (215); <u>Prolastin</u>® (n=3): -40 (60); p=0,656;</p> <p>Stężenie kompleksów A1-PI : NE, średnia (SD) [nmol/l]: <u>Aralast</u>® (n=5): 114 (206); <u>Prolastin</u>® (n=3): 136 (177); p=0,880.</p>	
Prolastin® vs Zemaira®	Study 2002 [77, 30]	<p>⊛ Okres obserwacji: 7-11 tyg.: <u>Zemaira</u>® (n=29), średnia (90% CI) [μmol]: 17,7 (16,9; 18,5) <u>Prolastin</u>® (n=14), średnia (90% CI) [μmol/l]: 19,1 (18,1; 20,2);</p> <p>⊛ Okres obserwacji: 2-24 tyg.: <u>Zemaira</u>® >11 μmol; <u>Prolastin</u>® >11 μmol.</p>	<p>⊛ Okres obserwacji: 7 tyg.: średnia [μmol]: 11,7;</p> <p>⊛ Okres obserwacji: 24 tyg.: średnia [μmol]: 11,5.</p>	<p>⊛ Okres obserwacji: 11 tyg.: Stężenie A1-PI w ELF, średnia (zakres) [nmol]: <u>Zemaira</u>® (n=10): 810 (156; 3424); <u>Prolastin</u>® (n=5): 907 (481; 1664);</p> <p>Pojemność elastazy antyneutrofilowej w ELF, średnia (zakres) [nmol]: <u>Zemaira</u>® (n=10): 73 (-4533; 2718); <u>Prolastin</u>® (n=5): 793 (-884; 1985);</p> <p>Stężenie wolnej NE, średnia (zakres) [nmol]:</p>	<p>⊛ Okres obserwacji: 7-10 tyg.: Zdarzenia niepożądane: <u>Zemaira</u>®, n=27 (90,0%); <u>Prolastin</u>®, n=14 (100,0%); Ciężkie zdarzenia niepożądane: <u>Zemaira</u>®, n=3 (10,0%); <u>Prolastin</u>®, n=4 (28,6%); Działania niepożądane: <u>Zemaira</u>®, n=2 (6,7%); <u>Prolastin</u>®, n=3 (21,4%); Ciężkie działania niepożądane: <u>Zemaira</u>®, n=0 (0,0%); <u>Prolastin</u>®, n=0 (0,0%);</p> <p>⊛ Okres obserwacji: 11-24 tyg.: Zdarzenia niepożądane: <u>Zemaira</u>®, n=22 (73,3%);</p>

Porównywane leki	Badanie	Punkty końcowe			
		Skuteczność			Bezpieczeństwo
		Osoczowe stężenie A1-PI oznaczone przed podaniem następnej dawki leku (ang. <i>trough level</i>)*	Pojemność elastazy antyneutrofilowej (ang. <i>anti-NE capacity</i>) oznaczona przed podaniem następnej dawki leku (ang. <i>trough level</i>)**	Stężenie A1-PI, pojemność elastazy antyneutrofilowej, stężenie wolnej NE oraz kompleksów inhibitor alfa-1 proteinazy : elastaza neutrofilowa (A1-PI : NE) w ELF pozyskanym z BAL ⁸	
				<p><u>Zemaira</u>[®] (n=10): nie wykrywalne; <u>Prolastin</u>[®] (n=5): nie wykrywalne;</p> <p>Stężenie kompleksów A1-PI : NE, średnia (zakres) [nmol]: <u>Zemaira</u>[®] (n=10): 49 (9; 399); <u>Prolastin</u>[®] (n=5): 161 (66; 660).</p>	<p><u>Prolastin</u>[®], n=13 (100,0%); Ciężkie zdarzenia niepożądane: <u>Zemaira</u>[®], n=2 (6,7%); <u>Prolastin</u>[®], n=1 (7,7%); Działania niepożądane: <u>Zemaira</u>[®], n=0 (0,0%); <u>Prolastin</u>[®], n=1 (7,7%); Ciężkie działania niepożądane: <u>Zemaira</u>[®], n=0 (0,0%); <u>Prolastin</u>[®], n=0 (0,0%).</p>
Prolastin [®] vs Glassia [®]	Study API 002 [7, 73]	<p>* Okres obserwacji: 7-12 tyg.: <u>Glassia</u>[®] (n=33), średnia (zakres) [μmol]; 14,5 (11,6; 18,5); <u>Prolastin</u>[®] (n=16), średnia (zakres) [μmol]: 12,8 (10,4; 19,2).</p>	<p>* Okres obserwacji: 7-12 tyg.: <u>Glassia</u>[®] (n=33), średnia (zakres) [μmol]; 11,8 (8,2; 16,9); <u>Prolastin</u>[®] (n=16), średnia (zakres) [μmol]: 11,4 (7,7; 18,0).</p>	b/d	<p>* Okres obserwacji: 1-12 tyg.: Zdarzenia niepożądane: <u>Glassia</u>[®], n=27 (81,8%); <u>Prolastin</u>[®], n=16 (94,1%); Ciężkie zdarzenia niepożądane: <u>Glassia</u>[®], n=2 (6,1%); <u>Prolastin</u>[®], n=2 (11,8%); Działania niepożądane: <u>Glassia</u>[®], n=6 (18,2%); <u>Prolastin</u>[®], n=6 (35,3%); Ciężkie działania niepożądane: <u>Glassia</u>[®], n=0 (0,0%); <u>Prolastin</u>[®], n=0 (0,0%);</p>

Porównywane leki	Badanie	Punkty końcowe			
		Skuteczność			Bezpieczeństwo
		Osoczone stężenie A1-PI oznaczone przed podaniem następnej dawki leku (ang. <i>trough level</i>)*	Pojemność elastazy antyneutrofilowej (ang. <i>anti-NE capacity</i>) oznaczona przed podaniem następnej dawki leku (ang. <i>trough level</i>)**	Stężenie A1-PI, pojemność elastazy antyneutrofilowej, stężenie wolnej NE oraz kompleksów inhibitor alfa-1 proteinazy : elastaza neutrofilowa (A1-PI : NE) w ELF pozyskanym z BAL ⁸	
					* Okres obserwacji: 13-26 tyg.: Zdarzenia niepożądane: Glassia®, n=27 (81,8%); Prolastin®, n=15 (88,2%); Działania niepożądane: Glassia®, n=6 (18,2%); Prolastin®, n=1 (5,9%).

*określa antygenowe osoczone stężenie A1-PI

**określa funkcjonalne osoczone stężenie A1-PI

6. Wybór komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [71] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [84] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Populację docelową w niniejszym opracowaniu stanowią chorzy z FEV₁ w zakresie od 35% do 60% w.n., czyli chorzy, u których wg wytycznych zalecane jest wyłącznie leczenie farmakologiczne dożylnymi preparatami A1-PI. W związku z tym uznano, że przeszczepienie płuc, czy operacyjne zmniejszenie objętości płuc nie stanowi komparatora dla A1-PI.

W większości przypadków chorzy poddawani są leczeniu objawowemu, które nie wpływa na ograniczenie progresji rozedmy płuc, a tylko niweluje objawy charakterystyczne dla POChP lub nie są zdiagnozowani i ze względu na niskie nasilenie objawów nie są leczeni.

Na podstawie wytycznych i rekomendacji dotyczących leczenia niedoboru inhibitora alfa-1 proteinazy (rozdział 3.6) stwierdzono, że jedynym komparatorem dla A1-PI stosowanym w aktualnej praktyce klinicznej w populacji docelowej jest **leczenie objawowe (BSC)**.

Wytyczne PTChP z 2014 roku [81] dotyczące leczenia POChP w ramach leczenia objawowego wskazują m.in. na takie grupy leków jak:

- ⊗ leki β -adrenergiczne:
 - ⊗ krótkodziałające (SABA, ang. *short acting beta agonist*);
 - ⊗ długodziałające (LABA, ang. *long acting beta agonist*);
 - ⊗ bardzo długo działające (uLABA, ang. *ultra long acting beta agonist*);
- ⊗ leki antycholinergiczne:
 - ⊗ krótkodziałające (SAMA, ang. *short acting muscarinic antagonists*);
 - ⊗ długodziałające (LAMA, ang. *long acting muscarinic antagonists*);
- ⊗ wGKS (wziewne glikokortykosteroidy);
- ⊗ leki złożone z SABA+LAMA;
- ⊗ leki złożone z LABA+LAMA;
- ⊗ leki złożone z LABA + wGKS.

6.1. Leczenie objawowe (BSC)

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie dla poszczególnych leków znajdujących się aktualnie na liście leków refundowanych (w każdej ze wskazanych w poprzednim rozdziale grup).

Leczenie w ramach BSC ma na celu zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników przyspieszających jej progresję. Terapia powinna być indywidualnie dostosowana do potrzeb chorego, w zależności od jego stanu klinicznego. Przy doborze odpowiedniego leczenia POChP pomocne jest zaklasyfikowanie chorego do jednej z kategorii POChP, w zależności od nasilenia objawów. W zaleceniach PTChP z 2014 roku [81] dotyczących terapii I rzutu stosowanej u chorych na POChP, w zależności od stopnia nasilenia choroby wyodrębniono 4 kategorie POChP, uwzględniające stopień obturacji oskrzeli, nasilenie duszności, nasilenie objawów POChP, liczbę zaostrzeń w ciągu roku oraz ocenę ryzyka zaostrzeń. Szczegółowo przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Początkowe leczenie stabilnej postaci POChP lekami I rzutu w zależności od kategorii POChP

Kategoria POChP*	Stopień obturacji oskrzeli	Duszność	Objawy POChP	Zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 mies.	Ryzyko zaostrzeń	Terapia I wyboru	Komentarze
Leczenie stabilnej POChP							
A: chorzy mało objawowi, niskiego ryzyka	Łagodna: FEV ₁ ≥80% w.n.; umiarkowana: 50% ≥ FEV ₁ <80% w.n.	Niewielka: mMRC ¹⁰ 0-1	Łagodne: CAT ¹¹ <10	0-1 (brak hospitalizacji)	Niskie	SABA doraźnie 1-2 dawki lub SAMA doraźnie 1-2 dawki	wskazane u chorych z dusznością wysiłkową w każdej postaci POChP
B: chorzy objawowi, niskiego ryzyka	Łagodna: FEV ₁ ≥80% w.n.; umiarkowana: 50% ≥ FEV ₁ <80% w.n.	Nasilona: mMRC ≥2	Nasilone: CAT ≥10	0-1 (brak hospitalizacji)	Niskie	LABA (2x1) / uLABA (1x1) lub LAMA (1x1; 2x1 dla aklidynium)	regularne leczenie objawowe
C: chorzy mało objawowi, wysokiego ryzyka	Ciężka 30% ≤ FEV ₁ <50% w.n.; bardzo ciężka: FEV ₁ <30% w.n.	Niewielka: mMRC 0-1	Łagodne: CAT <10	≥2 / ≥1 zakończone hospitalizacją	Wysokie	LABA +wGKS lub LAMA	regularne leczenie objawowe
D: chorzy objawowi, wysokiego ryzyka	Ciężka 30% ≤ FEV ₁ <50% w.n.; bardzo ciężka: FEV ₁ <30% w.n.	Nasilona mMRC ≥2	Nasilone: CAT ≥10	≥2 / ≥1 zakończone hospitalizacją	Wysokie	LABA + wGKS i/lub LAMA	regularne leczenie objawowe

*przynależność do kategorii POChP: muszą być spełnione wszystkie wymienione inf. z kolumny „Duszność” lub „Objawy POChP” oraz z kolumny „Stopień obturacji oskrzeli” i/lub „Zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 mies.”

Dla każdej z tych kategorii przyporządkowano grupy leków zalecanych do stosowania jako terapia I wyboru a następnie opracowano zestawienie, w którym dla każdej z grup zaprezentowano poszczególne leki znajdujące się na liście leków refundowanych wraz z określeniem poziomu odpłatności.

Szczegółowe zestawienia danych przedstawiono w poniższej tabeli.

¹⁰ang. *modified Medical Research Council* – zmodyfikowana skala duszności według *British Medical Research Council* (brytyjska rada badań medycznych)

¹¹ang. *COPD (chronic obstructive pulmonary disease) assessment test* – test oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Tabela 9.
Dostępne na rynku polskim leki refundowane w celu leczenia POChP

Grupa farmakologiczna	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
SABA*	Fenoterol	Berotec N 100	aerazol inhalacyjny, roztwór	100 µg/dawkę	1 poj. po 10 ml (200 daw.)	Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji (wg ChPL m.in.: leczenie duszności wywołanej skurczem oskrzeli w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, takich jak astma oskrzelowa i POChP)	ryczałt
	Salbutamol	Buventol Easyhaler	proszek do inhalacji	100 µg/dawkę	200 daw. (inh. proszkowy + poj. ochronny)	Wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji (wg ChPL, m.in. Objawowe leczenie zaostrzeń astmy oraz zaostrzeń POChP z odwracalną obturacją dróg oddechowych)	ryczałt
			proszek do inhalacji	200 µg/dawkę	200 daw. (inh. proszkowy + poj. ochronny)	Wszystkie zarejestrowane wskazania wskazaniach na dzień wydania decyzji (wg ChPL, m.in. Objawowe leczenie zaostrzeń astmy oraz zaostrzeń POChP z odwracalną obturacją dróg oddechowych)	ryczałt
		Sabumalin	aerazol inhalacyjny, zawiesina	100 µg/dawkę	1 poj. po 8,5 g (200 daw.)	Wszystkie zarejestrowane wskazania wskazaniach na dzień wydania decyzji (wg ChPL, m.in. Leczenie objawowe odwracalnej obturacji oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej i POChP , w tym przewlekłego zapalenia oskrzeli i rozedmy płuc)	ryczałt
LABA	Formoterol	Atimos	aerazol inhalacyjny, roztwór	12 µg/dawkę odmierzoną	1 szt. (1 poj. po 120 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Foradil	proszek do inhalacji w kaps. twardych	12 µg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Foramed	proszek do inhalacji w kaps. twardych	12 µg/dawkę inhalacyjną	120 szt.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt

Grupa farmakologiczna	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
			proszek do inhalacji w kaps. twardej	12 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist. po 10 szt.) + inh.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Forastmin	proszek do inhalacji w kaps. twardej	12 µg	60 szt. (1 but. po 60 szt.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji w kapsułce twardej	12 µg	120 szt (2 but. po 60 szt.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji w kapsułce twardej	12 µg	180 szt (3 but. po 60 szt.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Formoterol Easyhaler	proszek do inhalacji	12 mcg	1 poj. (120 daw.) + op. ochr.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Oxis Turbuhaler	proszek do inhalacji	4,5 µg/dawkę	1 inh. po 60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	9 µg/dawkę	1 inh. po 60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Oxodil PPH	proszek do inhalacji w kaps. twardej	12 µg	60 kaps.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji w kaps. twardej	12 µg	120 szt.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Zafiron	proszek do inhalacji w kaps. twardej	12 µg.	120 kaps.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt

Grupa farmakologiczna	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Salmeterol		proszek do inhalacji w kaps. twardych	12 µg	60 kaps. (6 blist.po 10 kaps.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Pulmoterol	proszek do inhalacji w kaps. twardych	50 µg/dawkę inhalacyjną	60 szt. (6 blist.po 10 szt.) + inh.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji w kaps. twardych	50 µg/dawkę inhalacyjną	90 szt. (9 blist.po 10 szt.) + inh.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji w kaps. twardych	50 µg	120 szt. (12 blist.po 10 szt. + inh.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Pulveril	aerazol inhalacyjny, zawiesina	25 µg/dawkę	120 dawek	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Serevent	aerazol inhalacyjny, zawiesina	25 µg/dawkę inhalacyjną	1 szt. (1 szt.po 120 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Serevent Dysk	proszek do inhalacji	50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
uLABA	Indakaterol	Onbrez Breezhaler	proszek do inhalacji w kaps. twardej	150 µg	30 szt. + inh.	POChP – leczenie podtrzymujące u chorych powyżej 18 roku życia	30%
			proszek do inhalacji w kaps. twardej	150 µg	30 szt. + inh.	POChP – leczenie podtrzymujące u chorych powyżej 18 roku życia	30%
SAMA	Bromek ipratropium	Atrodil	aerazol inhalacyjny, roztwór	20 µg	10 ml (200 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Atrovent	płyn do inhalacji z nebulizatora	250 µg/ml	1 but.po 20 ml	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt

Grupa farmakologiczna	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
		Atrovent N	aeroszol wziewny, roztwór	20 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 10 ml (200 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
LAMA	Bromek tiotropium**	Spiriva	proszek do inhalacji w kaps. twardej	18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (wg ChPL: Tiotropium jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u chorych z POChP)	30%
			proszek do inhalacji w kaps. twardej	18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt
			proszek do inhalacji w kaps. twardej	18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist. po 10 szt. + HandiHaler)	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (wg ChPL: Tiotropium jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u chorych z POChP)	30%
			proszek do inhalacji w kaps. twardej	18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist. po 10 szt. + HandiHaler)	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt
		Spiriva Respimat	roztwór do inhalacji	2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkł. po 30 daw. leczniczych (60 daw. odmierzonych) + 1 inh. Respimat	POChP – leczenie podtrzymujące	30%

Grupa farmakologiczna	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Bromek glikopironium	Seebri Breezhaler	proszek do inhalacji w kaps. twardej	44 µg	30x1 kaps. (daw. pojedyncza) + 1 inh.	POChP – leczenie podtrzymujące u chorych powyżej 18 roku życia	30%
wGKS	Flutikazon	Flixotide	aerozol inhalacyjny, zawiesina	50 µg	120 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			aerozol inhalacyjny, zawiesina	125 µg	60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			aerozol inhalacyjny, zawiesina	125 µg	120 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			aerozol inhalacyjny, zawiesina	250 µg	60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			aerozol inhalacyjny, zawiesina	250 µg	120 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			zawiesina do nebulizacji	0,5 mg/2 ml	10 poj. (2 sasz. po 5 poj.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			zawiesina do nebulizacji	2 mg/2 ml	10 poj. (2 sasz. po 5 poj.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Flixotide Dysk	proszek do inhalacji	50 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	100 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	250 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt

Grupa farmakologicz-na	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
			proszek do inhalacji	500 µg/dawkę inhalacyjną	60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Flutixon	proszek do inhalacji w kaps. twardej	125 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji w kaps. twardej	250 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji w kaps. twardej	125 µg/dawkę inhalacyjną	120 kaps	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji w kaps. twardej	250 µg/dawkę inhalacyjną	120 kaps	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
	Budezonid	Budelin Novolizer 200	proszek do inhalacji	200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 2,18 g proszku (200 daw.) + inh. Novolizer	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 2,18 g proszku (200 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Budesonide Easyhaler	proszek do inhalacji	400 µg/dawkę	1 inh. po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	200 µg/dawkę	1 inh. po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt

Grupa farmakologiczna	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
			proszek do inhalacji	100 µg/dawkę	1 inh. po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Budezonid LEK-AM	proszek do inhalacji w kaps. twardych	400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji w kaps. twardych;	200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Budiair	aerazol inhalacyjny, roztwór	200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. po 200 daw. odmierzonych + inh.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			aerazol inhalacyjny, roztwór	200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Miflonide	proszek do inhalacji w kaps. twardych	200 µg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji w kaps. twardych	400 µg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Nebbud	zawiesina do nebulizacji	0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			zawiesina do nebulizacji	0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt

Grupa farmakologiczna	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	
		Pulmicort	zawiesina do nebulizacji	0,125 mg/ml	20 poj. po 2 ml	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	
			zawiesina do nebulizacji	0,25 mg/ml	20 poj. po 2 ml	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	
			zawiesina do nebulizacji	0,5 mg/ml	20 poj. po 2 ml	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	
		Pulmicort Turbuhaler	proszek do inhalacji	100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 200 daw	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	
			proszek do inhalacji	200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 100 daw	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	
		Ribuspir	aerosol inhalacyjny, roztwór	200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. po 200 daw. odmierzonych + inh.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	
			aerosol inhalacyjny, roztwór	200 µg/dawkę odmierzoną	1 poj. po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	
		Cyklezonid	Alvesco 160	aerosol inhalacyjny, roztwór	160 µg	120 daw. (1 poj. po 120 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			Alvesco 160	aerosol inhalacyjny, roztwór	160 µg	60 daw. (1 poj. po 60 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			Alvesco 80	aerosol inhalacyjny, roztwór	80 µg	120 daw. (1 poj. po 120 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt

Grupa farmakologicz-na	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
		Alvesco 80	aerazol inhalacyjny, roztwór	80 µg	60 daw. (1 poj. po 60 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
	Beklometazon	Cortare	aerazol inhalacyjny, roztwór	250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 200 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			aerazol inhalacyjny, roztwór	100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 200 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			aerazol inhalacyjny, roztwór	100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 400 daw. (2 poj. po 200 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			aerazol inhalacyjny, roztwór	250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. 400 daw. (2 poj. po 200 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
	Mometazon	Asmanex Twisthaler	proszek do inhalacji	400 µg/dawkę	1 poj. po 60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
SABA + SAMA	Fenoterol + bromek ipratropium	Berodual	roztwór do nebulizacji	0,5+0,25 mg/ml	20 ml	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli+ mukowiscydoza; dysplazja oskrzelowo - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt
		Berodual N	aerazol inhalacyjny, roztwór	50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 200 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	30%
LABA + wGKS	Salmeterol + Flutikazon (propionian)	Asaris	proszek do inhalacji	100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inh. (60 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inh. (60 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt

Grupa farmakologicz-na	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
			proszek do inhalacji	500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inh. (60 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Salmex	proszek do inhalacji	100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inh. (60 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inh. (60 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inh. (60 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Seretide 125	aeroszol wziewny, zawiesina	125+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj. po 120 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Seretide 250	aeroszol wziewny, zawiesina	250+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj. po 120 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Seretide 50	aeroszol wziewny, zawiesina	50+25 µg/dawkę inhalacyjną	120 daw. (1 poj. po 120 daw.)	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Seretide Dysk 100	proszek do inhalacji	100+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Seretide Dysk 250	proszek do inhalacji	250+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Seretide Dysk 500	proszek do inhalacji	500+50 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj. po 60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt

Grupa farmakologiczna	Substancja czynna	Nazwa leku	Postać	Dawka leku	Zawartość opakowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Formoterol + Budezonid	Bufomix Easyhaler	proszek do inhalacji	160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 120 daw. z opak. ochronnym	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną;	1 inh. po 60 daw. z opak. ochronnym	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	320+9 µg/dawkę inhalacyjną;	1 inh. po 60 daw. z opak. ochronnym	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
		Symbicort Turbuhaler	proszek do inhalacji	80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
			proszek do inhalacji	320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 inh. po 60 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt
	Formoterol + Beklometazon	Fostex	aerozol inhalacyjny, roztwór	100+6 µg/dawkę	poj. po 180 daw.	Astma, POChP , eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt

*wg zaleceń PTChP powinny być stosowane doraźnie w razie duszności w każdej postaci POChP — w tym celu samodzielnie lub razem z ipratropium, a w nebulizacji głównie w zaostrzeniach choroby

**wg zaleceń PTChP tiotropium jest stosowane w każdej kategorii zaawansowania POChP (w kategorii A jest lekiem drugiego wyboru)

7. Efekty zdrowotne

Po uwzględnieniu danych przedstawionych w powyższych rozdziałach wydaje się być zasadnym analizowanie w dalszych częściach analizy takich efektów zdrowotnych jak:

- ⊗ ocena progresji rozedmy płuc;
- ⊗ ocena całkowitej objętości płuc oraz ocena czynności płuc;
- ⊗ ocena częstości występowania zaostrzeń oraz hospitalizacji;
- ⊗ ocena jakości życia;
- ⊗ ocena zdolności wysiłkowej;
- ⊗ ocena profilu bezpieczeństwa.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób definiowania oraz określenie istotności klinicznej wskazanych powyżej efektów zdrowotnych. Zestawienie danych opracowano na podstawie badań *EXACLE* [26] oraz *RAPID* [15], które w ramach wstępnego przeglądu literatury uznano za badania najbardziej wiarygodne w analizowanym wskazaniu. W ramach oceny istotności klinicznej, w przypadku punktów końcowych będących surogatami, przedstawiono również dane na temat ich korelacji ze śmiertelnością, nasileniem choroby czy jakością życia chorych. Nie we wszystkich przypadkach możliwa była walidacja surogatowych punktów końcowych w odniesieniu do analizowanego problemu zdrowotnego. W takich przypadkach dążono do przedstawienia jak najbardziej wiarygodnych danych w populacji chorych na POChP.

Tabela 10.
Definicje oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych określonych jako kluczowe w analizowanym wskazaniu

Punkt końcowy	Definicja	Istotność kliniczna*
Skuteczność		
<p>Ocena progresji rozedmy – PD15 gęstości płuc (badanie EXACTLE, badanie RAPID)</p>	<p>Wskaźnik progresji rozedmy określono za pomocą zmiany w 15. percentylu gęstości całych płuc (wartość oznaczona za pomocą jednostek Hounsfielda (ang. <i>Hounsfield units</i>), poniżej której znajduje się 15% wokseli o najniższej gęstości, co można wyrazić jako PD15 (P15), gdy do jednostki Hounsfielda dla wartości 15 percentyla doda się 1000) wyznaczonym na podstawie histogramu rozkładu wokseli obrazów uzyskanych z TK. Odtwarzalność w fazie wdechu podczas skanowania tomograficznego, wpływa na gęstość płuc i zmniejsza odtwarzalność tomograficznej densytometrii płuc. Z tego powodu zastosowano różne metody korekcji dla odchyleń w fazie wdechu między skanami: dwie metody zostały wykorzystane do ujednoczenia wartości gęstości dla TLV, mierzonego za pomocą TK, a wyniki analizowano z wykorzystaniem 2 różnych podejść statystycznych, co w rezultacie skutkowało zastosowaniem 4 metod statystycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w metodzie I i III seria skanów każdego chorego została skorygowana o stosunek TLV podzielonego przez indywidualną dla każdego chorego, należną wartość TLC (PD15 skorygowane fizjologicznie); ⊗ w metodzie II i IV zastosowano log(TLV) jako zmienną towarzyszącą w modelu statystycznym (PD15 skorygowane statystycznie). <p>W metodzie I i II, różnice między badanymi grupami oceniano za pomocą regresji liniowej w czasie pomiaru PD15 z zastosowaniem modelu losowych współczynników regresji. W metodzie I – zmierzone tomograficznie PD15 skorygowane TLC – jako zmienna zależna; rodzaj terapii, ośrodek, leczenie zależne od czasu – jako efekty stałe; wyraz wolny i czas jako efekty losowe. W metodzie II – zmierzone tomograficznie PD15 – jako zmienna zależna; rodzaj terapii, ośrodek, leczenie zależne od czasu – jako efekty stałe; log(TLV) – jako zmienna zależna od czasu; wyraz wolny i czas jako efekty losowe. Szacowane średnie nachylenie dla każdej z grup odzwierciedlało wskaźnik zmian gęstości płuc w odniesieniu do czasu. Oceniana różnica pomiędzy grupami była szacowaną różnicą nachyleń między objema grupami, która jest równoważna różnicy w szybkości rozwoju rozedmy płuc.</p> <p>W metodzie III i IV, tylko pierwsze i ostatnie dostępne skany tomograficzne zostały wykorzystane w analizie punktu końcowego (ang. <i>end-point analysis</i>) (główny efekt modelu ANCOVA) albo za pomocą PD15 skorygowanego fizjologicznie – w metodzie III, albo z zastosowaniem log(TLV) jako zmiennej towarzyszącej w modelu – w metodzie IV. W metodzie III, zmiana ostatniej zmierzonej tomograficznie</p>	<p>Wg FDA, pomiar gęstości płuc za pomocą TK jest uznawany za klinicznie istotny punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii A1-PI i.v. w celu oceny progresji rozedmy. Wykazano, że gęstość płuc mierzona TK koreluje z patologiami anatomicznymi, oceną czynnościową płuc oraz śmiertelnością chorych na rozedmę. Stosowane są różne metody, w tym pomiar PD15, MLD, VI, które uznano za korelujące ze zmianami patologicznymi w płucach. [19]</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.</p>

Punkt końcowy	Definicja	Istotność kliniczna*
	<p>wartości PD15 skorygowanego TLC względem wartości początkowej była zmienną zależną; rodzaj terapii, ośrodek – efektami stałymi; pomiar początkowy – wartością zmienną. W metodzie IV, zmiana ostatniej zmierzonej tomograficznie wartości PD15 względem wartości początkowej była zmienną zależną; rodzaj terapii, ośrodek – efektami stałymi; zmiana log(TLV) zmierzonego tomograficznie oraz pomiaru początkowego – wartościami zmiennymi.</p> <p>Ponadto, ocenę progresji rozedmy określonej za pomocą PD15 [g/l] przeprowadzono w zależności od rejonu płuc. Części te wyznaczono przez podzielenie całych płuc na 12 segmentów o tej samej objętości. Segmenty położone najbliżej wierzchołka i podstawy płuc wykluczono z dalszej analizy, ponieważ uważa się, że artefakty widoczne na obrazie tomograficznym z tej części płuc są największe. Pozostałe 10 segmentów podzielono na 3 rejony:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ część podstawna (4 segmenty najbliżej podstawy płuc); ⊗ wierzchołek płuc (3 segmenty najbliżej wierzchołka płuc); ⊗ część środkowa (3 pozostałe segmenty płuc). <p>Wskaźnik progresji rozedmy określono za pomocą zmiany w 15. percentylu gęstości całych płuc. Skany tomograficzne zostały pozyskane w 2 fazach oddychania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pełnego wdechu (ocena TLC); ⊗ pełnego wydechu (ocena FRC). <p>Analiza wyników została przeprowadzona osobno dla TLC oraz FRC oraz dla obu wskaźników łącznie.</p> <p>W użytych modelu analitycznym (model efektów mieszanych, ang. <i>mixed-effect model</i>), wartość skorygowanego PD15 we wszystkich punktach pomiarowych była zmienną zależną. Wskaźnik stanowiący o tym czy wartość skorygowanego PD15 mierzona była dla TLC, FRC, państwa, czasu, który upłynął od randomizacji, rodzaju leczenia oraz interakcji czasu terapii i metody leczenia, był efektem stałym zmiennych niezależnych. Chorzy oraz interakcja chory i czas terapii (tzn. roczny wskaźnik spadku gęstości płuc u indywidualnego chorego) były współczynnikami losowymi.</p>	
<p>Ocena progresji rozedmy – roczny wskaźnik tempa zmian w PD15 gęstości płuc (badanie RAPID)</p>	<p>Roczny wskaźnik tempa zmian gęstości płuc oceniono na podstawie TK, za pomocą PD15 (metody fizjologicznej). Skany tomograficzne zostały pozyskane w 2 fazach oddychania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pełnego wdechu (ocena TLC); ⊗ pełnego wydechu (ocena FRC). <p>Wyniki zostały skorygowane w stosunku do całej objętości płuc i zostały zaprezentowane jako punkty szacunkowe dla średniego wskaźnika spadku gęstości płuc w każdej z badanych grup.</p>	

Punkt końcowy	Definicja	Istotność kliniczna*
Ocena progresji rozedmy – MLD, VI-910, VI-950 (badanie EXACTLE)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ MLD [g/l] – średnia gęstość płuc (ang. <i>mean lung density</i>); ⊗ VI-910 [%] – wskaźnik woksel na progu -910 HU (ang. <i>voxel index at a threshold of -910</i>; HU); ⊗ VI-950 [%] – wskaźnik woksel na progu -950 HU (ang. <i>voxel index at a threshold of -950</i>). 	
Ocena TLV (badanie EXACTLE)	TLV [l] – całkowita objętość płuc (ang. <i>total lung volume</i>) odzwierciedla objętość płuc uzyskaną podczas maksymalnego wdechu w czasie pomiaru tomograficznego.	Nie zidentyfikowano wiarygodnych danych na temat istotności klinicznej tego punktu końcowego (w wytycznych ATS/ERS wskazywany jest on jako główny czynnik zakłócający i zmienna fizjologiczna, która z wysokim prawdopodobieństwem wpływa na powtarzalność oceny gęstości płuc w badaniach długoterminowych)
Ocena ciężaru płuc (badanie EXACTLE)	Pomiar ciężaru płuc [g] przeprowadzono za pomocą TK.	Tomograficzna ocena ciężaru płuc pozwala określić histologiczny stopień rozedmy. Można ją uznać za klinicznie istotny punkt końcowy. [25, 53] Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyników.
Ocena czynności płuc (badanie EXACTLE, badanie RAPID)	Za pomocą spirometrii po podaniu leku rozszerzającego oskrzela oraz metody pojedynczego oddechu oceniono: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ FEV₁ [l]; ⊗ DL_{CO} [mmol/min/kPa]; ⊗ K_{CO} [mmol/min/kPa/l]; Przeprowadzone metody pomiaru były zgodne z europejskimi wytycznymi z 1993 r. [67]	FEV₁ Wg FDA, FEV ₁ uznawany jest za istotny klinicznie surogat, korelujący ze śmiertelnością u chorych na rozedmę [32]. Z powodu osobniczych różnic w FEV ₁ , które mogą występować między chorymi, a także różnic dot. metod pomiarów FEV ₁ , trudne jest jednoznaczne ustalenie MCID. Jednak, za przyjęty przez większość autorów minimalnie istotny klinicznie zakres wyników dla FEV ₁ można uznać 100-140 ml. Nie
	Za pomocą spirometrii oceniono: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ FEV₁ [l]; ⊗ FEV₁ [% w.n.] z zastosowaniem kryteriów Crapo; ⊗ wskaźnik FEV₁/FVC; 	

Punkt końcowy	Definicja	Istotność kliniczna*
	<p>⊛ DL_{CO} [ml/mmHg/min; %] (mierzona metodą pojedynczego oddechu). Ocenę czynności płuc przeprowadzano na każdej z 10 zaplanowanych wizyt w trakcie całego badania.</p>	<p>ustalono MCID dla spadku FEV₁, za to za klinicznie istotną różnicę w wynikach między badanymi grupami można uznać wynik równy 15-16 ml/rok. [14, 28]</p> <p><u>FEV₁/FVC</u></p> <p>FEV₁/FVC uważany jest za wskaźnik pozwalający ocenić progresję rozedmy [14, 10]. Można go uznać za klinicznie istotny punkt końcowy.</p> <p><u>DL_{CO}, K_{CO}</u></p> <p>DL_{CO} oraz K_{CO} uważane są za wskaźniki pozwalające ocenić progresję rozedmy. Ocena DL_{CO} jest rekomendowana przez ATS/ERS oraz wymieniana, podobnie jak ocena K_{CO}, jako punkt końcowy w licznych badaniach. Można je uznać za klinicznie istotne punkty końcowe [32, 14, 10]</p> <p>Minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku DL_{CO} wynosi 1,1 ml/min/mmHg oraz 11% wartości początkowej DL_{CO}. [45]. Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku K_{CO}.</p>
<p>Ocena zaostrzeń POChP (badanie EXACTLE, badanie RAPID)</p>	<p>Częstość zaostrzeń POChP raportowano na podstawie kart samoobserwacji (ang. <i>patient diary cards</i>) oraz kart obserwacji klinicznej (CRF, ang. <i>case-report forms</i>). Zaostrzenia definiowano zgodnie z kryteriami opisanymi przez Rodriguez-Roisin [70]:</p> <p>⊛ zaostrzenia umiarkowane – zaostrzenia wymagające terapii antybiotykami i/lub kortykosteroidami systemowymi;</p> <p>⊛ zaostrzenia ciężkie – zaostrzenia wymagające leczenia doraźnego lub hospitalizacji.</p> <p>Obliczano średni roczny wskaźnik zaostrzeń.</p>	<p>FDA uważa ocenę zaostrzeń POChP za klinicznie istotny punkt końcowy, określający skuteczność terapii A1-PI i.v. Zaostrzenia ulegają pogłębieniu wraz z progresją choroby, za to zmniejszają się po zastosowaniu terapii A1-PI. [19, 32]</p> <p>Wg niektórych autorów [17], z powodu</p>

Punkt końcowy	Definicja	Istotność kliniczna*
	<p>Zaostrzenia POChP definiowano zgodnie z kryteriami Anthonisena [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I typ zaostrzeń – zwiększona objętości płwociny, duszności, obecność ropnej płwociny; ⊗ II typ zaostrzeń – obecność 2 z 3 wyżej wymienionych objawów; ⊗ III typ zaostrzeń – obecność 1 z 3 objawów I typu zaostrzeń oraz co najmniej 1 z następujących kryteriów: zakażenie górnych dróg oddechowych (ból gardła, wydzielina z nosa) w ciągu ostatnich 5 dni, gorączka bez wyraźnej przyczyny, wzmożony świszczący oddech, wzmożony kaszel lub zwiększenie częstości oddechów i częstości akcji serca o 20% w porównaniu ze stanem początkowym. <p>Oceniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ roczny wskaźnik zaostrzeń POChP [liczba zaostrzeń/chorego/rok] – obliczony na podstawie całkowitej liczby zaostrzeń oraz całkowitej liczby dni, w których chorzy w określonej populacji brali udziału w badaniu, skorygowany do 365,25 dni; ⊗ częstość zaostrzeń POChP; ⊗ względny czas trwania zaostrzeń POChP w odniesieniu do całkowitego czasu trwania badania [liczba dni] oraz czasu trwania leczenia [%]; ⊗ czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby [mies.]; ⊗ czas trwania antybiotykoterapii stosowanej w czasie zaostrzeń [% całkowitego czasu terapii]. <p>Ocenę zaostrzeń POChP przeprowadzano na każdej z 10 zaplanowanych wizyt w trakcie całego badania. Informacje dot. zaostrzeń POChP raportowano na podstawie dzienniczka chorego oraz CRF.</p>	<p>mnogości wyników, które mogą być uznane za klinicznie istotne, nie można jednoznacznie ocenić MCID dla zaostrzeń POChP. Jednak przyjęta przez większość autorów minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku dla zaostrzeń POChP wynosi 1 zaostrzenie/rok lub 22% redukcja zaostrzeń (zakres 20-25%). [14, 11]</p>
<p>Ocena jakości życia – kwestionariusz SGRQ (badanie EXACTLE, badanie RAPID)</p>	<p>Ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza SGRQ (ang. <i>St George's Respiratory Questionnaire</i>) [46]. Zawiera on 76 pozycji zgrupowanych w trzy sekcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ objawy (ang. <i>symptoms</i>) – pytania pozwalające ocenić częstotliwość kaszlu, odkrztuszania płwociny, świszczącego oddechu, duszności (w tym ich czasu trwania i częstotliwości); ⊗ aktywność (ang. <i>activity</i>) – pytania z odpowiedziami tak/nie, pozwalające ocenić czy aktywność fizyczna przyczynia się do występowania duszności lub czy aktywność fizyczna jest ograniczona z powodu duszności; ⊗ wpływ na życie (ang. <i>impact</i>) – pytania z odpowiedziami tak/nie, obejmujące kwestie związane z zatrudnieniem, kontrolę zdrowia, panikę, stygmatyzację, zapotrzebowanie na terapię i związane z nią skutki uboczne, oczekiwania z zakresu zdrowia oraz ograniczenia w życiu codziennym. <p>Poszczególnym odpowiedziom na pytania jest przypisana otrzymana doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny QoL. Wynik ogólny (ang. <i>total</i>) otrzymany</p>	<p>Wykazano, że ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SGRQ ulega pogorszeniu wraz z czasem trwania choroby oraz ulega poprawie podczas stosowania terapii. Można go uznać za klinicznie istotny punkt końcowy.</p> <p>Minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku SGRQ wynosi 4 jednostki (zakres: 2,4; 5,6). [19, 32, 47]</p>

Punkt końcowy	Definicja	Istotność kliniczna*
	<p>za pomocą SGRQ oraz wyniki dla poszczególnych podskali mogą znajdować się między 0 a 100 pkt.</p> <p>Ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza SGRQ przeprowadzano na każdej z 10 zaplanowanych wizyt w trakcie całego badania. Wyniki uwzględniały każdą z 3 sekcji (objawy, aktywność, wpływ na życie), a także wynik ogólny.</p>	
<p>Ocena wydolności wysiłkowej – test ISWT (badanie RAPID)</p>	<p>Test ISWT (ang. <i>incremental shuttle walk test</i>) – narastający, wahadłowy test marszu. Na odległość [m], którą chory musiał przebyć w trakcie testu, składało się z 12 poziomów. Każdy z nich trwał 1 min., przy czym wyższym poziomom odpowiadała wzrastająca prędkość marszu.</p> <p>Ocenę wydolności wysiłkowej za pomocą testu ISWT przeprowadzano na każdej z 10 zaplanowanych wizyt w trakcie całego badania.</p>	<p>Test ISWT pozwala na ocenę postępów rehabilitacji oddechowej, przez co umożliwia określenie progresji choroby, a przez to skuteczność leczenia. Można go uznać za klinicznie istotny punkt końcowy.</p> <p>Najmniejsza istotna klinicznie poprawa wydolności wysiłkowej według testu ISWT wynosi 47,5 m.</p> <p>[57, 76]</p>
<p>Hospitalizacje związane z zaostrzeniami POChP (badanie EXACTLE, badanie RAPID)</p>	<p>Oceniano częstotliwość hospitalizacji związanych z zaostrzeniami POChP ogółem.</p> <p>Oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ częstotliwość hospitalizacji związanych z zaostrzeniami POChP ogółem oraz w zależności od liczby hospitalizacji; ⊕ czas trwania hospitalizacji spowodowanych zaostrzeniami POChP [% całkowitego czasu leczenia]. 	<p>Hospitalizacje z powodu zaostrzeń POChP związane są ze zwiększonym ryzykiem zgonu u chorych na POChP i są uznawane za klinicznie istotny punkt końcowy [60].</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku</p>
<p>Bezpieczeństwo</p>		

Punkt końcowy	Definicja	Istotność kliniczna*
<p>Profil bezpieczeństwa (badanie EXACTLE, badanie RAPID)</p>	<p>Według Cochrane Handbook [43] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niezwiązane z leczeniem; ⊗ mało prawdopodobnie związane z leczeniem; ⊗ związane z leczeniem. <p>Stopień nasilenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (ang. <i>serious</i>) – zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu, zagrażające życiu lub skutkujące hospitalizacją. <p>Zdarzenie niepożądane (AE, ang. <i>adverse event</i>) – każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, zaistniałe w trakcie trwania badania;</p> <p>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE¹²)</p> <p>Reakcje niepożądane (AR, ang. <i>adverse reaction</i>).</p> <p>Zgony: oceniano w czasie odpowiadającym każdej z 10 zaplanowanych wizyt w trakcie całego badania.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [24]</p> <p>Śmiertelność jest uznawana za jeden z najważniejszych, klinicznie istotnych punktów końcowych [32]</p>

*Dane dotyczą populacji chorych na POChP. Nie odnaleziono informacji dotyczących populacji chorych na POChP w przebiegu AATD

¹² ang. *treatment-emergent adverse event* – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

8. Rodzaj i jakość dowodów

Zakładanym wynikiem przeglądu systematycznego, który zostanie przeprowadzony w ramach analizy klinicznej będzie odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona na podstawie schematu PICOS, opracowanego w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy będą włączane w pierwszej kolejności dowody naukowe najwyższej jakości, tj. przeglądy systematyczne badań randomizowanych oraz badania eksperymentalne (głównie randomizowane). Ze względu na fakt, iż AATD jest chorobą rzadką, niezbędne jest również włączenie do analizy badań obserwacyjnych umożliwiających m.in. ocenę skuteczności praktycznej analizowanej interwencji. Szczegółowe dane na temat rodzaju poszukiwanych badań zostaną przedstawione w ramach opisu kryteriów włączenia i wykluczenia badań w Analizie klinicznej.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna z racji tego, iż będzie dotyczyła choroby rzadkiej powinna być przeprowadzona zarówno z uwzględnieniem dowodów zarówno z badań o najwyższej wiarygodności (badania randomizowane), jak również z badań obserwacyjnych, które lepiej odzwierciedlają skuteczność praktyczną analizowanej interwencji. Fakt ten należy mieć na uwadze również na etapie analizy i interpretacji wyników włączonych do analizy badań.

Przeprowadzono wstępne przeszukiwanie baz informacji medycznej oraz zasobów internetowych. Zastosowano słowa kluczowe dotyczące populacji (chorzy na AATD) oraz interwencji (A1-PI¹³).

Zidentyfikowano 2 badania randomizowane (*EXACLE* [26] oraz *RAPID* [15]) dotyczące porównania A1-PI względem BSC.

Na podstawie wstępnej analizy badań pierwotnych stwierdzono, iż na podstawie odnalezionych doniesień będzie możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa A1-PI względem BSC w populacji docelowej, tj. u dorosłych chorych na AATD i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ od 35% do 60% w.n.).

W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji. Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzona zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych, natomiast w etapie II – badań pierwotnych. Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników badań pierwotnych. W ramach Analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka (PSUR) oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące m.in. z EMA i FDA. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

¹³ wykazano, że poszczególne produkty lecznicze zawierające A1-PI są biorównoważne, dlatego też zastosowano zapytanie wyłącznie dla substancji czynnej a nie nazw handlowych

9.1. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Prolastin[®] (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD¹⁴) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%) w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w Programie Lekowym: leczenie niedoboru inhibitora alfa-1-proteinazy (ICD-10 E88.0).

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r. nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultra rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie w wymogami prawnymi konieczne będzie zaprezentowanie oceny opłacalności leku Prolastin[®] względem zdefiniowanego w *Analizie klinicznej* komparatora, spełniającej wymogi formalne.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) zostanie wykorzystany model udostępnionym przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie

¹⁴ ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*

ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

9.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Prolastin® (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteiny (AATD¹⁵) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%) w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w *Programie Lekowym*: leczenie niedoboru inhibitora alfa-1-proteinazy (ICD-10 E88.0).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy z niedoborem inhibitora alfa-1 proteiny (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%). Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrywane dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której Prolastin® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteiny (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%) stosowane jest leczenie zdefiniowane w *Analizie klinicznej* jako komparator, a lek Prolastin® nie jest refundowany. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie

¹⁵ ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*

analizowana sytuacja, w której lek Prolastin[®] będzie stosowany w leczeniu AATD i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet oceniane zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Prolastin[®] w przedstawionym wskazaniu.

10. Załączniki

10.1. Projekt programu lekowego dla leku Prolastin[®]

LECZENIE SUBSTYTUCYJNE DOROSŁYCH CHORYCH Z NIEDOBREM INHIBITORA ALFA 1-PROTEINAZY ORAZ ROZEDMĄ PŁUC (ICD-10: E88.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia inhibitorem alfa-1 proteinazy (A1-PI) kwalifikuje się dorosłych pacjentów z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy oraz rozedmą płuc, spełniających łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) rozedma płuc spowodowana niedoborem A1-PI (fenotypy <i>PiZZ</i>, <i>PiZ(null)</i>, <i>Pi(null,null)</i> oraz <i>PiSZ</i>) potwierdzona badaniem tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości; 3) stężenie A1-PI w osoczu $\leq 11 \mu\text{M}$ (50 mg/dl) oznaczone metodą nefelometryczną; 4) FEV₁ od 35 do 60% przewidywanej wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (przed rozpoczęciem terapii inhibitorem) i 	<p>Dawkowanie</p> <p>Inhibitor alfa-1 proteinazy (Prolastin): 60 mg/kg m.c./tydzień; krótkotrwała infuzja dożylna.</p> <p>Leczenie produktem Prolastin musi odbywać się zgodnie z poniższymi zasadami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjent jest kwalifikowany do programu przez wskazane ośrodki pulmonologiczne; 2) pierwsze 3 infuzje muszą odbywać się w ośrodku kwalifikującym do programu; 3) kolejne infuzje mogą odbywać się: <ul style="list-style-type: none"> • w ośrodku kwalifikującym do programu, • pod opieką specjalisty chorób płuc lub specjalisty chorób wewnętrznych lub specjalisty medycyny rodzinnej, w 	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>Badania potwierdzające wrodzony niedobór A1-PI obejmują:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia A1-PI we krwi obwodowej z równoczesnym oznaczeniem stężenia CRP (badania muszą być wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat jakości tych oznaczeń); 2) fenotypowanie lub/i genotypowanie genu <i>Serpina 1</i> (metodą PCR lub sekwencjonowaniem bezpośrednim metodą Sanger - badania muszą być wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat jakości tych oznaczeń);

<p>FEV₁/FVC < DGN (dolnej granicy normy);</p> <p>5) niepalenie tytoniu (palenie powinno zostać zakończone na co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii)</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) palenie tytoniu 2) potwierdzony izolowany niedobór immunoglobulin klasy A spowodowany obecnością przeciwciał przeciwko IgA; 3) uzależnienie od alkoholu lub uzależnienie od leków takich jak barbiturany, benzodiazepiny, amfetamina, kokaina, opioidy lub kanabinoidy; 4) alergia, reakcja anafilaktyczna lub ostra odpowiedź systemowa na produkty lecznicze pochodzenia ludzkiego. <p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>Leczenie niedoboru inhibitora alfa-1 proteinazy polega na długotrwałej suplementacji A1-PI. Nie ma zaleceń dotyczących maksymalnego okresu leczenia.</p>	<p>rejonowym ośrodku zdrowia,</p> <ul style="list-style-type: none"> • w warunkach domowych: infuzji dokonuje wykwalifikowany personel medyczny (pielęgniarka) w porozumieniu z wymienionym powyżej ośrodkiem specjalistycznym lub rejonowym – lek wydawany jest na okres 3 miesięcy. 	<p>nie ma obowiązku powtarzania badań (1,2) potwierdzających A1-PI wykonanych w przeszłości (jeśli zostały wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat jakości tych oznaczeń)</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) badanie spirometryczne przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela; 4) tomografia komputerowa klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości; 5) test na obecność kotyniny; 6) pomiar stężenia przeciwciał klasy A w surowicy; 7) pletyzmografia całego ciała z oceną zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO (badanie po podaniu leku rozszerzającego oskrzela). <p>2. Monitorowanie leczenia (powinno być realizowane w wyskospecjalistycznym ośrodku pulmonologicznym, który zakwalifikował pacjenta do programu) obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pomiar stężenia A1-PI metodą nefelometryczną (pobranie krwi bezpośrednio przed podaniem infuzji) – badanie musi być wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat jakości tych oznaczeń – co 6 miesięcy;
--	--	--

<p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie reakcji alergicznych, anafilaktycznych na składniki preparatu (w tym pochodzące z ludzkiej krwi lub osocza); 2) pozytywny wynik testu na obecność kotyniny i nieprawidłowa zawartość tlenu węgla w wydychanym powietrzu zmierzona za pomocą smokolizera, stwierdzone podczas badań przeprowadzonych w ramach monitorowania leczenia; 3) brak współpracy ze strony pacjenta (nieuzasadnione pominięcie dawki leku przez trzy kolejne tygodnie leczenia); 4) ciąża i karmienie piersią – należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z terapii. 5) przeszczepienie płuca 		<ol style="list-style-type: none"> 2) test na obecność kotyniny lub ocena zawartości tlenu węgla w wydychanym powietrzu za pomocą smokolizera – co 6 miesięcy; 3) pletyzmografię całego ciała z oceną zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO, co 12 miesięcy (badanie po podaniu leku rozszerzającego oskrzela). <p>3. Monitorowanie programu obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

10.2. Wyniki badania ankietowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

* Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego populację docelową stanowią chorzy z FEV₁ w przedziale 35-60%, dlatego liczebność populacji rozpatrywana jest jedynie we wskazanym przedziale

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	

2.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]		[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	
------------	--

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

* Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego populację docelową stanowią chorzy z FEV₁ w przedziale 35-60%, dlatego liczebność populacji rozpatrywana jest jedynie we wskazanym przedziale

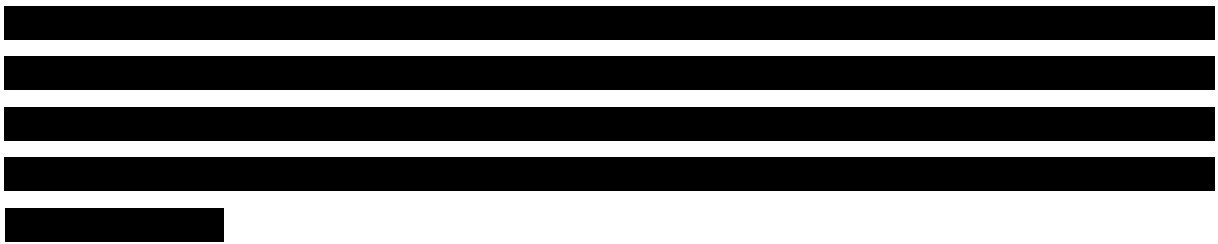
	
	
	



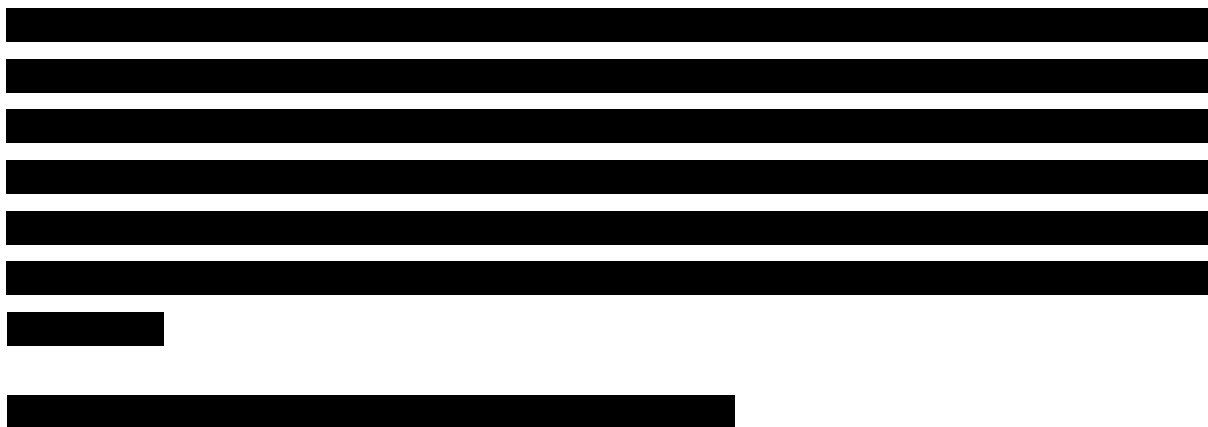
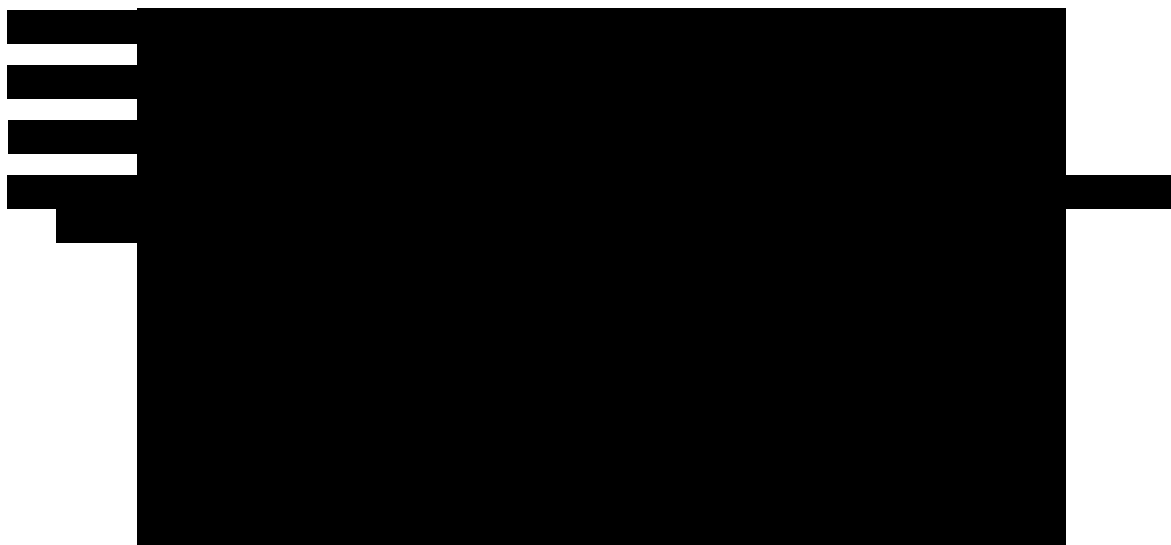
|









[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


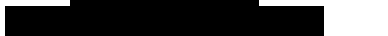

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	
	  1. 

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

1.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

|

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

* Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego populację docelową stanowią chorzy z FEV₁ w przedziale 35-60%, dlatego liczebność populacji rozpatrywana jest jedynie we wskazanym przedziale

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

10.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 11.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Rozdział 3.5
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdział 6

Źródło: opracowanie własne

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja nasilenia niedrożności płuc w POChP (na podstawie pomiaru FEV ₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela)*	21
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia AATD	33
Tabela 3. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	44
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) Prolastin®**	48
Tabela 5. Charakterystyka badań porównujących różne preparaty A1-PI pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i parametrów farmakokinetycznych^	51
Tabela 6. Porównanie parametrów farmakokinetycznych leku Aralast® względem leku Prolastin® na podstawie badania ATC 97-01	55
Tabela 7. Zestawienie wyników dla wybranych punktów końcowych z badań porównujących różne preparaty A1-PI w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa	56
Tabela 8. Początkowe leczenie stabilnej postaci POChP lekami I rzutu w zależności od kategorii POChP	62
Tabela 9. Dostępne na rynku polskim leki refundowane w celu leczenia POChP	63
Tabela 10. Definicje oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych określonych jako kluczowe w analizowanym wskazaniu	75
Tabela 11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	118

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
 2. Alpha-1 Alliance, *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Policy Report Scotland*, 2014, <http://alpha1.org.uk/attachments/article/120/Alpha-1%20Antitrypsin%20Deficiency%20Policy%20Report%20Scotland.pdf> (data dostępu: 18.07.2016)
 3. American Thoracic Society / European Respiratory Society, *American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2003, 168 (7): 818-900
 4. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W., i in., *Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Annals of Internal Medicine. 1987;106:196-204
 5. Bakula A., Chorostowska-Wynimko J., Kulus M. i in., *Standards for Diagnosis and Care of Patients with Inherited Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Recommendations of the Polish Respiratory Society, Polish Society of Pediatric Pulmonology and Polish Society of Pediatric Gastroenterology*, Pneumonologia i Alergologia Polska 2016, 84 (3): 193-202
 6. Bals R., Kohnlein T., *Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Biology, Diagnosis and Treatment*, Thieme 2009
 7. Baza ClinicalTrials, *Alpha-1-Antitrypsin (AAT) Phase II/III Study of an Alpha-1 Proteinase Inhibitor (Kamada-API) in Individuals With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (Kamada API) (NCT00460096)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00460096> (data dostępu: 18.07.2016)
 8. Blanco I., de Serres F. J., Fernandez-Bustillo E. i in., *Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of a1-antitrypsin deficiency in European countries*, European Respiratory Journal 2006, 27: 77–84
-

-
9. Boie J., Corhay J. L., Derom E. i in., *Belgian Guidelines for Diagnosis and Management of Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Belgian Thoracic Society, Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Working Party, 2009*
 10. Boschetto P., Quintavalle S., Zeni E., i in., *Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease*, Thorax. 2006 Dec;61(12):1037-42
 11. Calverley P.M., *Minimal clinically important difference--exacerbations of COPD*, COPD. 2005 Mar;2(1):143-8
 12. Campos M. A., Wanner A., Zhang G., Sandhaus R. A., *Trends in the Diagnosis of Symptomatic Patients With α 1-Antitrypsin Deficiency Between 1968 and 2003*, Chest 2005,128 (3): 1179-1186
 13. Casas F., Blanco I., Martinez M. T. i in., *Indications for Active Case Searches and Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Treatment for Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Chronic Pulmonary Obstructive Disease: An Update*, Archivos de Bronconemologia 2015, 51 (4): 185-192
 14. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J., *Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers*, Eur Respir J. 2008 Feb;31(2):416-69
 15. Chapman K. R., Burdon J. G. W., Piitulainen E. i in., *Intravenous Augmentation Treatment and Lung Density in Severe α 1-Antitrypsin Deficiency (RAPID): a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*, Lancet 2015, 386: 360-368
 16. Chapman K. R., Stockley R. A., Dawkins C. i in., *Augmentation Therapy for α 1 Antitrypsin Deficiency: A Meta-Analysis*, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2009, 6 (3): 177-184
 17. Chapman K.R., Bergeron C., Bhutani M., i in., *Do we know the minimal clinically important difference (MCID) for COPD exacerbations?*, COPD. 2013 Apr;10(2):243-9
 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prolastin[®] (data ostatniej aktualizacji: 2.07.2014 r.)
-

-
19. Chorostowska-Wynimko J., *Disease Modification in Emphysema Related to Alpha-1 Antitrypsin Deficiency*, COPD, Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 1541-2555 (Print) 1541-2563 (Online)
 20. Chorostowska-Wynimko J., Struniawski R., Śliwiński P. i in., *The National Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry in Poland*, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015, 12 (S1) : 22-26
 21. Chorostowska-Wynimko J., *Targeted Screening Programmes in COPD: How to Identify Individuals with α 1-Antitrypsin Deficiency*, European Respiratory Review 2015, 24 (135): 40-45
 22. Committee to Evaluate Drugs (CED), Ministry of Health and Long-Term Care, *Ontario Public Drug Programs. Drug Submission Status. Alpha1-Proteinase Inhibitor (human). Prolastin*, 2009, http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/prolastin.pdf (data dostępu: 18.07.2016)
 23. Committee to Evaluate Drugs (CED), *Recommendations and Reasons. Alpha1-proteinase inhibitor (Prolastin[®]) injection*, 2011, <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/prolastin.pdf> (data dostępu: 18.07.2016)
 24. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
 25. Coxson H.O., Rogers R.M., Whitthall K.P., i in., *A Quantification of the Lung Surface Area in Emphysema Using Computed Tomography*, AM J RESPIR CRIT CARE MED 1999;159:851–856
 26. Dirksen A., Piitulainen E., Parr D. G. i in., *Exploring the role of CT Densitometry: a Randomised Study of Augmentation Therapy in α 1-Antitrypsin Deficiency*, European Respiratory Journal 2009, 33: 1345-1353
 27. Donato L. J., Jenkins S. M., Smith C. i in., *Reference and Interpretive Ranges for α 1-Antitrypsin Quantitation by Phenotype in Adult and Pediatric Populations*, The American Journal of Clinical Pathology 2012, 138 (3): 398-405
-

-
28. Donohue J., *Minimal Clinically Important Differences in COPD Lung Function*, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2:111–124
 29. Duk K., Zdral A., Szumna B. i in., *Frequency of Rare Alpha-1 Antitrypsin Variants in Polish Patients with Chronic Respiratory Disorders*, Advances in Experimental Medicine and Biology 2016, 910: 47-53
 30. European Medicines Agency (EMA), *Assessment report Respreeza*, EMA/CHMP/76739/2015, 2015, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002739/WC500193617.pdf (data dostępu: 18.07.2016)
 31. European Medicines Agency (EMA), *Medicines for rare diseases*, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp (data dostępu: 18.07.2016)
 32. FDA, *Clinical and Surrogate Endpoints for Evaluating Efficacy of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) Augmentation Therapy*, BLOOD PRODUCTS ADVISORY COMMITTEE 95th Meeting, July 20-21, 2009
 33. FDA, Zemaira – alpha-1-proteinase inhibitor human, prescribing information, CSL Behring, 2015, <http://www.accessdata.fda.gov/spl/data/8f277eb2-f8b7-43e0-b860-dad2c0359fa0/8f277eb2-f8b7-43e0-b860-dad2c0359fa0.xml> (data dostępu 17.08.2016 r.)
 34. Fregonese L., Stolk J., *Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences*, Orphanet Journal of Rare Diseases 2008, 3: 16
 35. Gauvain C., Mornex J.F., Pison C. i in., *Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience*, COPD. 2015 May;12 Suppl 1:46-51
 36. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), *Global Strategy for The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017 Report*
 37. Gøtzsche P. C., Johansen H. K., *Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy for Treating Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Lung Disease (Review)*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, 7: CD007851
-

-
38. Greulich T., Averyanov A., Borsa L. I in., *European screening for alpha1-antitrypsin deficiency in subjects with lung disease*, The Clinical Respiratory Journal 2015, doi: 10.1111/crj.12310
 39. Grupa robocza Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc: Chorostowska-Wynimko J., Niankowska-Mogilnicka E., Bakuła A. i in., *Zasady Postępowania Diagnostycznego i Opieki nad Chorymi z Wrodzonym Niedoborem α 1-Antytrypsyny*, Pneumonologia i Alergologia Polska 2010, 78 (5): 348-355
 40. Hatipoglu U., Stoller J. K., *α 1-Antitrypsin Deficiency*, Clinics in Chest Medicine 2016 (in press)
 41. Haute Autorité de Santé (HAS), Commission de la Transparence, Avis 3 Fevrier 2016, *RESPREEZA 1000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion B/1 flacon en verre et 1 flacon en verre de 20 ml avec dispositif(s) de transfert (CIP : 34009 550 124 3 6)*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14796_RESPREEZA_PIC_INS_Avis1_CT14796.pdf (data dostępu: 18.07.2016)
 42. Haute Autorité de Santé (HAS), Transparency Committee, *Opinion 04 January 2006. Alfalastin 33.33 mg/mL, powder and solvent for an injectable solution. Vial of powder and 30 mL vial of solvent with transfer needle with filter (CIP code: 566 112-9)*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2029_alfalastin_ang.pdf (data dostępu: 18.07.2016)
 43. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
 44. Holme J., Stockley J. A., Stockley R. A., *Age Related Development of Respiratory Abnormalities in Non-Index α -1 Antitrypsin Deficient Studies*, Respiratory Medicine 2013,107 (3): 387-393
 45. Horita N., Miyazawa N., Kojima R., i in., *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 Feb;12(1):31-7
-

-
46. Jones P.W., *A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation*, AM REV RESPIR DIS 1992; 145:1321-1327
 47. Jones P.W., *St. George's Respiratory Questionnaire: MCID, COPD*: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2:75–79
 48. Kaplan A., Cosentino L., *Alpha1-Antitrypsin Deficiency: Forgotten Etiology*, Canadian Family Physician 2010, 56 (1): 19-24
 49. Kueppers F., *The Role of Augmentation Therapy in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency*, Current Medical Research and Opinion 2011, 27 (3): 579-588
 50. Lee P., Gildea T. R., Stoller J. K., *Emphysema in Nonsmokers: Alpha 1-Antitrypsin Deficiency and Other Causes*, Cleveland Clinic Journal of Medicine 2002, 69 (12): 928-passim
 51. Lieberman J., *Augmentation Therapy Reduces Frequency of Lung Infections in Antitrypsin Deficiency. A New Hypothesis With Supporting Data*, Chest 2000, 118 (5): 1480-1485
 52. Luisetti M., Ferrarotti I., Corda L. i in., *Italian Registry of Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: General Data and Quality of Life Evaluation*, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015, 12 (S1): 52-57
 53. Lynch D.A., Al-Qaisi M.L., *Quantitative CT in COPD*, J Thorac Imaging. 2013 September; 28(5): 284–290
 54. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G., i in., *Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung*, Eur Respir J. 2005 Oct;26(4):720-35.
 55. Marciniuk D. D., Hernandez P., Balter M. i in., *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Targeted Testing and Augmentation Therapy: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline*, Canadian Respiratory Journal 2012, 19 (2): 109-116
 56. Marciniuk D. D., Hernandez P., Balter M. i in., *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Targeted Testing and Augmentation Therapy: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline*, Canadian Respiratory Journal 2012, 19 (2): 109-116
-

-
57. Martinez F.J., Donohue J.F., Rennerd S.I., *Future of chronic obstructive pulmonary disease treatment—difficulties of and barriers to drug development*, Lancet 2011; 378: 1027–37
 58. Merck Manual, Wise R. A., *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency* (Professional Version), <http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/chronic-obstructive-pulmonary-disease-and-related-disorders/alpha-1-antitrypsin-deficiency> (data dostępu: 18.07.2016)
 59. Miravittles M., *Alpha-1-Antitrypsin and Other Proteinase Inhibitors*, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12 (3): 309-314
 60. Mullerova H., Maselli D.J., Locantore N., i in., *Hospitalized Exacerbations of COPD, Risk Factors and Outcomes in the ECLIPSE Cohort*, CHEST 2015; 147(4): 999 - 1007
 61. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Clinical Guideline Centre, *Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. 2010 Update guideline*, 2004, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/evidence/full-guideline-134519581> (data dostępu: 18.07.2016)
 62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *NICE guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (CG101)*, 2010, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-35109323931589> (data dostępu: 18.07.2016)
 63. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *NICE guideline: 6-year surveillance audit document 2015 – COPD (2010) NICE guideline CG101* (data dostępu: 18.07.2016)
 64. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.
 65. Orphanet, *Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - March 2016 - Number 1* (data dostępu: 26.08.2016)
-

-
66. Popławska B., Janciauskiene S., Chorostowska-Wynimko J., *Genetyczne Warianty Alfa-1 Antytrypsyny – Klasyfikacja i Znaczenie Kliniczne*, *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2013, 81 (1): 45-54
67. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., i in., *Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests*, *Eur Respir J*, 1993, 6, Suppl. 16, 5—40
68. Qaseem A., Wilt T. J., Weinberger S. E. i in., *Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society*, *Annals of Internal Medicine* 2011, 155 (3): 179-191
69. Redondo M., Campoa E., Ruano L., Sucena M., *Health-Related Quality of Life in Patients With α 1 Antitrypsin Deficiency: A Cross Sectional Study*, *Arch Bronconeumol.* 2016 Jul 25. pii: S0300-2896(16)30190-9. doi: 10.1016 (ahead of print)
70. Rodriguez-Roisin R., *Toward a Consensus Definition for COPD Exacerbations*, *CHEST* 2000; 117:398S–401S)
71. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
72. Russo-Zillmer L., Russo R., Martins-Manzano B. i in., *Validation and development of an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1 antitrypsin levels in dried blood spots from patients with COPD*, *The Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2013, 39 (5): 547-554
73. Sandhaus R. A., Stocks J., Rouhani F. N. i in., *Biochemical Efficacy and Safety of a New, Ready to-Use, Liquid Alpha-1-Proteinase Inhibitor, GLASSIA (Alpha 1-Proteinase Inhibitor (Human), Intravenous)*, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014, 11: 17-25
-

-
74. Sandhaus R. A., Turino G., Brantly M. L. i in., *The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult*, Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation (JCOPDF) 2016, 3 (3): In press
 75. Seersholm N., Dirksen A., Kok-Jensen A., *Airways Obstruction and Two Year Survival in Patients with Severe Alpha 1-Antitrypsin Deficiency*, European Respiratory Journal 1994, 7 (11): 1985-1987
 76. Singh S.J., Jones P.W., Evans R., *Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test*, Thorax 2008;63:775–777
 77. Stocks J. M., Brantly M., Pollock D. i in., *Multi-Center Study: The Biochemical Efficacy, Safety and Tolerability of a New α 1-Proteinase Inhibitor, Zemaira*, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006, 3: 17-23
 78. Stoller J. K., Rouhani F., Brantly M. i in., *Biochemical Efficacy and Safety of a New Pooled Human Plasma α 1-Antitrypsin, Respitin*, Chest 2002, 122: 66-74
 79. Stoller J. K., Fallat R., Schluchter M. D. i in., *Augmentation Therapy with α 1-Antitrypsin. Patterns of Use and Adverse Events*, Chest 2003, 123: 1425-1434
 80. Struniawski R., Szpechciński A., Chorostowska-Wynimko J., *Diagnostyka molekularna niedoboru alfa-1-antytrypsyny w praktyce klinicznej*, Pneumonologia i Alergologia Polska 2008, 76: 253–264
 81. Śliwiński P., Górecka D., Jassem E., Pierzchała W., *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc Dotyczące Rozpoznawania i Leczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc*, Pneumonologia i Alergologia Polska 2014, 82 (3): 227-263
 82. Tanash H.A., Magnus E., Wagner F., *Cause-specific mortality in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency in comparison with the general population in Sweden*, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 1663–1669
 83. The Scottish Medicines Consortium (SMC), Human alpha1-proteinase inhibitor 1,000mg powder and solvent for solution for infusion (Respreeza®), SMC No. (1157/16)
 84. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
-

-
85. Vidal R., Blanco I., Casas F. i in., *Guidelines for the Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency*, Archivos de Bronconeumología 2006, 42 (12): 645-659
86. World Health Organization (WHO), *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10 Version: 2016)*, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/E70-E90> (data dostępu: 18.07.2016)
87. Yusen R. D., Edwards L. B., Kucheryavaya A. Y. i in., *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report 2015; Focus Theme: Early Graft Failure*, The Journal of Heart and Lung Transplantation 2015, 34 (10): 1264-1277
-