

Analiza Kliniczna

Respreeza[®]

(ludzka alfa₁-antytrypsyna/alfa₁-proteinaz inhibitor)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc
u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę CSL Behring Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 listopada 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	9
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	23
1 Cel opracowania.....	24
2 Metodyka	24
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	25
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	25
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	26
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	30
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	30
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	30
2.2 Ocena bezpieczeństwa	31
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	31
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	31
2.5 Analiza statystyczna.....	31
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	33
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	55
5 Ludzka alfa ₁ -antytrypsyna vs placebo – badania z randomizacją	58
5.1 Opis metodyki włączonych badań	58
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	66
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	66
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	69
5.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej.....	74
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	81
5.4 Skuteczność kliniczna.....	84
5.4.1 Progresja rozedmy płuc w pomiarze gęstości tkanki płucnej w TK.....	85
5.4.1.1 Średnioroczna utrata gęstości tkanki płucnej	90
5.4.1.2 Średnioroczna utrata gęstości tkanki płucnej w dłuższym okresie leczenia – badanie <i>RAPID-OLE</i>	93

5.4.1.3	Utrata gęstości tkanki płucnej w poszczególnych punktach czasowych	98
5.4.1.4	Utrata objętości płuc w obrazie TK	99
5.4.1.5	Utrata masy płuc w obrazie TK	100
5.4.1.6	Dodatkowa ocena densytometryczna – badanie <i>EXACTLE</i>	100
5.4.1.7	Ocena korelacji gęstości płuc z różnymi parametrami.....	103
5.4.1.8	Wyniki łącznej analizy danych z badań <i>Dirksen 1999</i> i <i>EXACTLE</i> (publikacja <i>Stockley 2010</i>) 105	
5.4.2	Zaostrzenia POChP	106
5.4.2.1	Średnioroczna częstość zaostrzeń POChP	106
5.4.2.2	Czas do pierwszego zaostrzenia POChP.....	109
5.4.2.3	Hospitalizacje z powodu zaostrzenia POChP	109
5.4.3	Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym	110
5.4.3.1	Zmiany FEV1	110
5.4.3.2	Zmiany FVC	113
5.4.3.3	Zmiany VC.....	114
5.4.3.4	Ocena zdolności dyfuzji gazów w płucach (DL _{CO}).....	114
5.4.3.5	Współczynnik dyfuzji tlenu węgla (K _{CO}).....	116
5.4.4	Wydolność fizyczna na podstawie stopniowanego marszowego testu wahadłowego ISWT 118	
5.4.5	Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc	119
5.4.6	Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGRQ	119
5.4.7	Stężenie AAT w surowicy.....	122
5.5	Bezpieczeństwo	124
5.5.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	124
5.5.2	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs)	126
5.5.3	AEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	127
5.5.4	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	129
5.5.5	Zgony.....	131
5.5.6	Pozostałe zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu RAPID.....	131
5.5.7	Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu RAPID-OLE (faza wydłużona badania RAPID) 134	
5.5.8	Porównanie bezpieczeństwa dwóch schematów podawania produktu Respreeza	136

5.5.9	Pozostałe zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu EXACTLE.....	138
6	Respreeza versus Prolastin – badania z randomizacją.....	141
6.1	Opis metodyki włączonych badań	141
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	145
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	145
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	146
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	147
6.4	Biorównoważność.....	148
6.4.1	Stężenie AAT w surowicy.....	148
6.4.1.1	Stężenie AAT w płynie wyścielającym nabłonek oddechowy.....	149
6.4.1.2	Utrzymywanie stężenia AAT	149
6.5	Bezpieczeństwo	150
6.5.1	Faza z podwójnym zaślepieniem	150
6.5.2	Faza otwarta.....	151
6.5.3	Dodatkowa ocena w kierunku zakażeń	151
7	Badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.....	152
7.1	Opis metodyki włączonych badań	152
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	158
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	158
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	160
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	163
7.4	Skuteczność kliniczna.....	167
7.4.1	Śmiertelność.....	171
7.4.2	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV ₁).....	176
8	Badania obserwacyjne typu <i>pre/post</i>	180
8.1	Opis metodyki włączonych badań	180
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	182
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	182
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	184
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	185
8.4	Skuteczność kliniczna.....	187
8.4.1	Zaostrzenie POChP	190

8.4.2	Ocena czynności płuc	192
8.4.2.1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV ₁)	192
8.4.2.2	Inne parametry czynności płuc	195
8.4.3	Zużycie zasobów opieki medycznej	196
8.4.3.1	Liczba dni hospitalizacji.....	196
8.4.3.2	Liczba innych terapii stosowanych u pacjentów	196
8.4.4	Parametry laboratoryjne	198
8.4.4.1	Stężenie AAT w surowicy	198
8.4.4.2	Inne parametry laboratoryjne	198
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	200
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	202
11	Badania w toku	204
12	Wyniki	207
13	Dyskusja	218
14	Ograniczenia	224
15	Wnioski końcowe	228
16	Załączniki.....	229
16.1	Densytometria płuc – pomiar gęstości tkanki płucnej w TK	229
16.2	Wyniki oceny RoB2.....	231
16.2.1	Badanie RAPID	231
16.2.2	Badanie EXACTLE	234
16.2.3	Badanie Dirksen 1999	237
16.2.4	Badanie Stocks 2006	240
16.3	Wyniki oceny NOS dla badań kohortowych.....	244
16.3.1	Schouten 2021	244
16.3.2	Rahaghi 2020	245
16.3.3	Vreim 1998	245
16.3.4	Tonelli 2009	246
16.3.5	Seersholm 1997	247
16.4	Wyniki oceny NICE dla badań bez grupy kontrolnej.....	248
16.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	249

16.6	Opis skal wykorzystanych w raporcie	254
16.6.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	254
16.6.2	Skala Jadad.....	259
16.6.3	Skala NICE	259
16.6.4	Skala NOS.....	260
16.6.5	Skala AMSTAR 2	262
16.6.1	Kwestionariusz SF-36	269
16.6.2	Kwestionariusz SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire).....	271
16.6.3	Incremental Shuttle Walking Test (ISWT)	271
16.7	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	273
16.8	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 274	
16.9	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	280
16.10	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	280
16.11	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	284
16.12	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	286
16.12.1	Badania RCT – porównanie z placebo/naturalnym przebiegiem choroby	286
16.12.1.1	Badanie <i>RAPID</i>	286
16.12.1.2	Badanie <i>RAPID-OLE</i>	291
16.12.1.3	Badanie <i>EXACTLE</i>	295
16.12.1.4	Badanie Dirksen 1999	300
16.12.2	Badania RCT – porównanie preparatów Respreeza i Prolastin	303
16.12.2.1	Badanie Stocks 2006	303
16.12.3	Badania obserwacyjne z kohortą referencyjną	306
16.12.3.1	Schouten 2021 (rejestr AIR)	306
16.12.3.2	Rahaghi 2020 (rejestr NHLBI).....	309
16.12.3.3	Vreim 1998	313
16.12.3.4	Tonelli 2009	318
16.12.3.5	Seersholm 1997	321
16.12.4	Badania obserwacyjne pre/post	324
16.12.4.1	Barros-Tizón 2012.....	324

16.12.4.1 Badanie Wencker 2001	328
Wkład autorów w opracowanie raportu	331
Spis Tabel	332
Spis Wykresów	338
Piśmiennictwo	339

Wykaz skrótów

A1ATD	niedobór alfa-1 antytrypsyny (z ang. alpha-1 antitrypsin deficiency)
AAT, A1AT	alfa-1-antytrypsyna (z ang. alpha-1 antitrypsin)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CRP	białko C (z ang. C-reactive protein)
DGN	dolna granica normy
DLco	zdolność dyfuzyjna tlenku węgla w płucach (z ang. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. forced expiratory volume in 1 second)
FVC	pojemność życiowa (z ang. forced vital capacity)
GGN	górną granicę normy
GGTP	gammaglutamylotransferaza (z ang. gamma-glutamyl transferase)
GKS	glikokortykosteroidy
HAV	bezotoczkowy wirusa zapalenia wątroby typu (z ang. hepatitis virus A)
HBsAg	antygen HBs
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. hepatitis virus B)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. hepatitis virus C)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności, HIV (z ang. human immunodeficiency virus)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HU	jednostka opisująca gęstość radiologiczną tkanki (z ang. Hounsfield Unit)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
Kco	stała dyfuzji tlenku węgla
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
RV	objętość zalegająca (z ang. <i>Residual Volume</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SERPINA1	gen kodujący białko A1AT z rodziny inhibitorów proteaz serynowych (ang. <i>serine protease inhibitors</i>)
SGRQ	Kwestionariuszem Szpitala Św. Jerzego (St George's Respiratory Questionnaire)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TK	tomografia komputerowa
TLC	całkowita pojemność płuc (z ang. <i>total lung capacity</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
VC	pojemność życiowa (z ang. <i>vital capacity</i>)

WHOŚwiatowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)**Respreeza®**
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuca u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Respreeza® (ludzka osoczopochodna alfa1-antytrypsyna, ludzki alfa1-proteinaz inhibitor) w leczeniu podtrzymującym (terapia uzupełniająca, suplementacyjna) w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT, A1AT) oraz oznakami postępującej choroby płuc.

Ciężki wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny zaliczany jest do chorób rzadkich.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskaźniku oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration:

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny alfa-1 antytrypsyny w terapii uzupełniającej ciężki niedobór tej serpiny.

Do analizy efektywności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) (A1AT), z udokumentowanym stężeniem A1AT < 11µM (0,5 g/l), potwierdzony badaniem genetycznym –genotypy ZZ, SZ, Z(null), (null,null) lub inne rzadkie warianty niedoborowe;
 - rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej;
 - wartość należąca FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70%, FEV1/FVC < DGN (dolnej granicy normy);
 - niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
 - wiek ≥18 roku życia
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Respreeza (na rynku amerykańskim występująca pod nazwą Zemaira) lub inna ludzka osoczopochodna alfa-1 antytrypsyna podawana we wlewach dożylnych, stosowana w leczeniu podtrzymującym w dawce 60 mg/kg masy ciała raz na tydzień;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - placebo/brak leczenia uzupełniającego AAT (+ optymalne postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne)

- inne zarejestrowane produkty ludzkiej osoczopochodnej AAT (umożliwiające porównanie z produktem Respreeza)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):**
 - śmiertelność
 - progresja rozedmy płuc w pomiarze gęstości tkanki płucnej w TK
 - zaostrzenia POChP
 - ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym (FEV1, FVC, VC), ocena zdolności dyfuzji gazów w płucach
 - wydolność fizyczna
 - czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc
 - stężenia AAT w surowicy
 - jakość życia
 - biorównoważność (w przypadku porównania różnych preparatów AAT)
 - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników do pełnotekstowych badań
 - badania obserwacyjne (prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej) – liczba pacjentów leczonych AAT >25 osób – opublikowane w formie pełno tekstowej (porównania kohort – leczeni vs nieleczeni; badania wzdłużne pre/post – porównanie okresów przed vs po rozpoczęciu leczenia)

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały ludzką osoczopochodną alfa-1 antytrypsynę w populacji chorych z ciężkim niedoborem AAT. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Odnaleziono 10 przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną podtrzymującego leczenia ludzką osoczopochodną alfa-1 antytrypsyną w leczeniu uzupełniającym ciężki niedobór tej serpininy: *Brantly 2019, Casas 2015, Chapman 2009, Chen 2007, Chukowry 2019, Edgar 2017, Gøtzsche 2016, Heresi 2008, Kaplan 2010, Kueppers 2011* oraz *Marciniuk 2012*. Potwierdziły one poprawność przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, a także wnioski płynące z przeprowadzonej analizy klinicznej.

Ludzka alfa₁-antytrypsyna vs placebo – badania z randomizacją

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano 3 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ludzkiej alfa₁-antytrypsyny (AAT) w porównaniu do placebo w populacji chorych z ciężkim niedoborem tego inhibitora proteinaz serynowych. Produkt Respreeza® (Zemaira) oceniano w badaniu *RAPID*

(publikacja *Chapman 2015* oraz 2 doniesienia konferencyjne *Ficker 2019* i *Chapman 2019*) wraz z jego fazą wydłużoną (łącznie 4 lata) – *RAPID-OLE* (publikacja *McElvaney 2017*). Ponieważ jednostka chorobowa należy do grona rzadkich, a przyspieszona progresja utraty tkanki płucnej jest dyskretna i obejmuje okres całego życia, oceny efektywności klinicznej nie ograniczono jedynie do konkretnego produktu osoczo-pochodnego, ale rozszerzono na wszystkie dostępne preparaty ludzkiej alfa1-antytrypsyny, by maksymalnie wykorzystać wszystkie dostępne dowody kliniczne. W pozostałych dwóch próbach RCT podawano inne produkty ludzkiej AAT – Prolastin® (*EXACTLE*, publikacje *Dirksen 2009* i *Parr 2009*) i Alfalastin® (*Dirksen 1999*). Dodatkowo uwzględniono publikacje prezentujące poszerzone wyniki oceny bezpieczeństwa dla alternatywnego dawkowania leku w badaniu *RAPID/RAPID-OLE* (publikacja *Greulich 2018*) oraz publikację prezentującą wyniki łącznej analizy pierwotnych danych z badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE* – *Stockley 2010*. Próby *RAPID* i *EXACTLE* były badaniami z podwójnym zaślepieniem, o bardzo wysokiej jakości (maksymalne 5 punktów w skali Jadad), natomiast badanie *Dirksen 1999* oceniono na 4 punkty (odjęto 1 punkt ze względu na brak szczegółowego opisu zaślepienia). W badaniach ogółem oceniano łącznie 313 chorych z ciężkim niedoborem AAT, najwięcej w badaniu *RAPID* – 180 chorych. Charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami uwzględnionymi w analizowanych badaniach.

Skuteczność kliniczna

Progresja rozedmy płuc w pomiarze gęstości tkanki płucnej w TK (densytometria płuc). W pomiarze TLC/FRC (główny punkt końcowy w badaniu *RAPID*, które oceniało preparat

Respreeza) różnice w rocznej utracie gęstości płuc nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: -1,50 g/l w grupie AAT vs -2,12 g/l w grupie PBO, MD = 0,62 g/l (95% CI: -0,02; 1,26), p = 0,06. Natomiast pomiar gęstości wykonany w pomiarze TLC wskazywał na istotnie mniejszą roczną utratę gęstości tkanki płuc w grupie AAT w porównaniu do PBO, odpowiednio -1,45 g/l vs -2,19 g/l, MD = 0,74 g/l (95% CI: 0,06; 1,42), p = 0,03. W pozostałych badaniach (oceniających preparaty Prolastin lub Alfalastin) nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy grupami AAT oraz PBO w średniorocznej utracie gęstości tkanki płuc. Przeprowadzone metaanalizy wskazywały na istotne zmniejszenie średniorocznej utraty gęstości płuc po zastosowaniu terapii AAT: w głównym wariacie (wykorzystującym pomiar w TLC/FRC po stronie badania *RAPID*) średnioroczna utrata gęstości płuc była istotnie statystycznie mniejsza u chorych otrzymujących AAT w porównaniu do stosowania PBO; MD = 0,76 (95% CI: 0,29; 1,24), p = 0,0017. W pozostałych wariantach uzyskano podobne wyniki.

W ramach fazy wydłużonej badania *RAPID (RAPID-OLE)* zaobserwowano, że zmniejszona utrata gęstości tkanki płucnej zaobserwowana w fazie podstawowej badania utrzymywała się również w dalszym okresie terapii (utrata ogółem -1,51 g/l/rok w trakcie fazy podstawowej vs -1,63 g/l/rok w fazie OLE), natomiast u chorych otrzymujących placebo w ramach fazy podstawowej obserwowano znaczne zmniejszenie tempa utraty gęstości tkanki płuc (utrata -2,26 g/l/rok w fazie podstawowej vs -1,26 g/l/rok w fazie OLE).

Zaostrzenia POChP. Średnioroczna liczba zaostrzeń w badaniu *RAPID* w grupie AAT wyniosła 1,70 (95% CI: 1,51; 1,89) w porównaniu do 1,42 (95% CI: 1,23; 1,61) w grupie placebo. Stosunek

częstości zaostrzeń obliczony przez autorów badania z uwzględnieniem czynników dopasowania wskazywał na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: 1,26 (95% CI: 0,92; 1,74), natomiast różnica średnich między grupami obliczona przez autorów niniejszego raportu była istotna statystycznie: MD = 0,28 (95% CI: 0,01; 0,55), $p = 0,0411$. W interpretacji wyników oceny tego punktu końcowego należy zwrócić uwagę, że badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, by móc wiarygodnie ocenić różnice w klinicznych punktach końcowych, takich jak średnioroczna liczba zaostrzeń. Ponadto, wyjściowo obserwowano nieco niższą wartość gęstości płuc u pacjentów z grupy AAT w porównaniu z grupą placebo (46,6 g/l vs 49,8 g/l), która, choć nieistotna statystycznie, mogła przekładać się na wzrost ryzyka zaostrzeń w tej grupie, dlatego wynik w modelu kontrolowanym względem różnych czynników wyjściowych może lepiej odzwierciedlać rzeczywisty efekt, niż prosta różnica średnich. W przeprowadzonej metaanalizie danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* odnotowano, że średnia roczna liczba zaostrzeń była istotnie wyższa u chorych leczonych AAT w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: MD = 0,29 (95% CI: 0,03; 0,54), $p = 0,0266$.

W badaniu *RAPID* nie stwierdzono istotnych różnic w czasie do pierwszego zaostrzenia POChP: HR = 1,20 (95% CI: 0,82; 1,69), $p = 0,371$. Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w ryzyku hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP: RR = 1,35 (95% CI: 0,61; 3,00), $p = 0,4597$ – na podobny wniosek wskazywała metaanaliza badań *RAPID* oraz *EXACTLE*: RR = 0,92 (95% CI: 0,52; 1,65), $p = 0,7922$.

Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym. W badaniu *RAPID* rozpatrywano zmiany

procenta należytnej wartości FEV1 w trakcie 24 miesięcznego okresu obserwacji – różnica między grupami nie przekroczyła znamienności statystycznej: FEV₁: -3,1 (SD: 10,7) vs -2,3 (SD: 13,1) p.p.; MD = -0,80 p.p. (95% CI: -4,31; 2,71); $p = 0,6549$. W pozostałych badaniach oceniano zarówno zmiany absolutne parametrów spirometrycznych takich jak FEV1, FVC oraz VC, jak również zmiany ich wartości należnych – w żadnym nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą AAT, a grupą placebo.

Po dwóch latach badania *RAPID* odnotowano zmniejszenie zdolności dyfuzji gazów w płucach (DL_{CO}) w obu analizowanych grupach: -0,74 (SD: 6,09) vs -0,50 (SD: 6,53) mmol/min/kPa, ale różnice te nie były znamienne statystycznie: MD = -0,23 (95% CI: -2,08; 1,61), $p = 0,8037$. W pozostałych badaniach również nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmian wartości parametru DL_{CO}, w tym również w wyniku metaanalizy danych dotyczący oceny średniej rocznej zmiany wartości DL_{CO}, na podstawie badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*: MD = -0,05 mmol/min/kPa (95% CI: -0,15; 0,05), $p = 0,3174$.

Wydolność fizyczna na podstawie stopniowanego marszowego testu wahadłowego ISWT. W obu grupach badania *RAPID* odnotowano poprawę wyniku testu ISWT: pokonywany przez pacjentów dystans zwiększył się o 10,8 m w grupie AAT i 16,1 m w grupie placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie: MD = -5,30 m (95% CI: -40,84; 30,24), $p = 0,7701$.

Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności oddechowej (przeszczepienie płuc lub zgon). Średnia wyjściowa gęstość płuc w łącznej populacji badania *RAPID* (N = 180) wynosiła 47,1 g/l (95% CI: 23,0; 76,1), natomiast w momencie wystąpienia krańcowej niewydolności oddechowej 19,0 g/l (95% CI: 3,5; 29,5). Na podstawie

tych danych ekstrapolowano czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc (*terminal respiratory failure*), który w grupie AAT wyniósł 18,1 lat (95% CI: 12,2; 30,1), a w grupie PBO 12,3 lat (95% CI: 8,1; 19,9). Różnica czasu do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc wyniosła około 5,8 lat.

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*). W badaniu *RAPID* zaobserwowano pogorszenie całkowitego wyniku SGRQ, choć mniejsze w grupie AAT: 1,4 punktu vs 2,2 w grupie PBO, różnica nieistotna statystycznie: MD = -0,80 (95% CI: -4,14; 2,54), $p = 0,6384$. Podobnie, istotnej różnicy w zmianie całkowitego wyniku SGRQ pomiędzy grupami AAT oraz placebo nie odnotowano w badaniu *EXACTLE*: MD = -0,89, $p = 0,695$. Obserwacje te potwierdzał także wynik metaanalizy obu badań: MD = -0,83 (95% CI: -3,51; 1,85), $p = 0,5433$.

Stężenie AAT w surowicy. U chorych otrzymujących AAT w badaniu *RAPID* stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie stężenia AAT, zarówno w ocenie ilościowej (antygenowej) jak i czynnościowej (aktywność) w porównaniu do grupy placebo ($p < 0,0001$ dla obu porównań). Średnia różnica zmian między grupami AAT i PBO dla oceny ilościowej wyniosła 10,19 (95% CI: 9,42; 10,96) μM , a dla oceny aktywności 7,18 (95% CI: 6,63; 7,73) μM . Po przejściu chorych do fazy OLE, w grupie DSG (przypisanej wcześniej do PBO) średnie minimalne stężenie AAT wyniosło więcej niż 11 μM we wszystkich kolejnych punktach czasowych (w miesiącach od 27 do 48) – podobne stężenie utrzymywało się w grupie leczonej AAT w obu fazach badania (grupa ESG) od 3 miesiąca do 48 miesiąca.

Bezpieczeństwo

W badaniu *RAPID* przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u niemal wszystkich ocenianych chorych (99%) w obu analizowanych grupach – nie stwierdzono przy tym różnic ogółem w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami: $p = 0,922$. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem preparatem Respreeza wystąpiły u około 24% chorych z obu grup badania *RAPID*, i nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,94 (95% CI: 0,55; 1,59), $p = 0,8050$. Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zakończenia badania z powodu zdarzeń niepożądanych, RR = 0,23 (95% CI: 0,03; 2,05), $p = 0,1898$, i nie stwierdzono również, by obserwowane pomiędzy grupami badania *RAPID* częstości występowania SAEs były istotne statystycznie: RR = 0,94 (95% CI: 0,61; 1,44), $p = 0,7636$.

Większość AEs odnotowanych w badaniu *RAPID*, w którym stosowano preparat Respreeza, miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, poważne AEs stwierdzono u około 30% pacjentów: 71 zdarzeń u 25 (27%) chorych leczonych AAT i 58 zdarzeń u 27 (31%) pacjentów otrzymujących placebo.

Spośród raportowanych grup zdarzeń niepożądanych w badaniu *RAPID* najczęściej występowały zakażenia i zarażenia, u 83% i 87% chorych odpowiednio w grupie AAT i PBO. Najczęstszymi odnotowanymi poszczególnymi AEs były reakcje w miejscu iniekcji (92% i 95% chorych odpowiednio w grupie AAT i PBO), ból głowy (40% vs 38%) i zapalenie nosa i gardła (32% vs 30%). Jedynymi działaniami niepożądanym, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w częstości występowania były kaszel i ból gardła. Obydwa występowały

znamiennie częściej u chorych otrzymujących AAT: 22% vs 8% w grupie PBO, RR = 2,67 (95% CI: 1,19; 6,01), NNH = 8 (95% CI: 5; 30), p = 0,0173 dla oceny kaszlu oraz 24% vs 11%, RR = 2,06 (95% CI: 1,03; 4,09), NNH = 9 (95% CI: 5; 82), p = 0,0292 dla oceny bólu gardła. W przypadku pozostałych odnotowanych AEs nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Podobne obserwacje dotyczyły badania *EXACTLE*, a metaanalizy obu badań dla punktów końcowych, dla których było to możliwe wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi terapię zastępczą AAT, a placebo.

Respreeza versus Prolastin – badanie z randomizacją

Ponieważ porównawczą ocenę efektywności klinicznej leczenia uzupełniającego wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny ze względu na rzadkość schorzenia i ograniczone dowody kliniczne rozszerzono ogólnie na ludzkie osoczopochodne preparaty, w raporcie uwzględniono także porównawczą ocenę produktu Respreeza z innymi ludzkimi preparatami AAT. Do analizy włączono jedno wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i aktywną kontrolą, porównujące ludzkie produkty osoczopochodne AAT: Respreeza i Prolastin u 44 chorych z ciężkim, wrodzonym niedoborem AAT i cechami rozedmy płuc: *Stocks 2006*. Głównym celem była analiza biorównoważności preparatów poprzez ocenę średniego stężenia alfa1-antytrypsyny (AAT) w surowicy w stanie stacjonarnym pomiędzy 7. a 11. tygodniem od momentu rozpoczęcia fazy z podwójnym zaślepieniem. Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali w ramach fazy otwartej produkt Respreeza przez 14 tygodni. Po zakończeniu leczenia w otwartej fazie badania następowała 6-miesięczna

obserwacja w kierunku ewentualnych transmisji wirusowych.

Biorównoważność

W badaniu potwierdzono biorównoważność obu stosowanych preparatów AAT. Dolna wartość 90% CI dla różnicy średniego stężenia AAT w stanie stacjonarnym w okresie 7-11 tygodnia próby wyniosła -2,77 μM , a więc spełniła zakładane kryterium ($> -3 \mu\text{M}$). Wykazano, że podczas stosowania produktu Respreeza utrzymuje się stężenie ochronne AAT, które średnio wyniosło 17,7 μM (90% CI: 16,9; 18,5). Nie zaobserwowano znamiennej różnicy pomiędzy preparatami w stężeniu AAT w płynie wyścielającym nabłonek oddechowy. Aktywność AAT utrzymywała się na stabilnym poziomie w łącznym okresie obserwacji.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90% chorych leczonych produktem Respreeza i u wszystkich pacjentów z grupy produktu Prolastin. Do najczęstszych AEs należały: ból głowy, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zwiększenie nasilenia kaszlu, ból gardła, zmęczenie, gorączka, zapalenie oskrzeli i skurcz oskrzeli. Nie stwierdzono znaczących różnic między analizowanymi interwencjami. Nie odnotowano przypadków poważnych lub ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Po 6. miesiącach po zakończeniu leczenia produktem Respreeza w fazie otwartej u żadnego chorego nie odnotowano przypadku przeniesienia HAV, HBV, HCV, HIV i parwowirusa B19.

Badania obserwacyjne z kohortą referencyjną

Kryteria włączenia do analizy spełniło 5 badań obserwacyjnych oceniających praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie kohort pacjentów leczonych i nieleczonych: *Schouten 2021* (rejestr AIR, tj. *Alpha-1 International Registry*; uwzględniono również publikację przedstawiającą opis rejestru AIR – *Stockley 2007*), *Rahaghi 2020* (rejestr NHLBI, tj. *National Heart, Lung and Blood Institute Registry of Patients with Severe Deficiency of α 1-AT*), *Tonelli 2009*, *Vreim 1998* (rejestr NHLBI) i *Seersholm 1997*. Badania *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* przeprowadzono biorąc pod uwagę wyjściowo tę samą kohortę pacjentów, uwzględnionych w rejestrze NHLBI, jednak przy odmiennych założeniach metodologicznych, wobec czego w analizie własnej opisywane są jako 2 odrębne badania; wyniki tych badań uzyskano jednak w większości u tych samych chorych. Z uwagi na uwzględnienie wspomnianych badań opartych na rejestrze NHLBI do analizy włączono dodatkowo 3 publikacje opisujące metodykę tego rejestru oraz wyjściową charakterystykę badanej kohorty (*Stoller 2003*, *McElvaney 1997*, *Schluchter 1994*).

We wszystkich badaniach badane kohorty obejmowały chorych z ciężkim niedoborem AAT. W kohortach otrzymujących uzupełniające leczenie AAT stosowanym produktem leczniczym był wyłącznie (*Rahaghi 2020*, *Vreim 1998*, *Seersholm 1997*) lub najczęściej (*Tonelli 2009*) preparat Prolastin. W badaniu *Schouten 2021* nie podano informacji o stosowanych produktach leczniczych. Autorzy podają, że zgodnie z rekomendacją towarzystw ATS/ERS (*American Thoracic Society /European Respiratory Society*) zaleca się cotygodniową terapię zastępczą AAT w dawce 60 mg/kg mc. u chorych na AATD ze stężeniem A1AT w surowicy poniżej

przypuszczalnego poziomu ochronnego $< 11\mu\text{M}$ i wartością należnej FEV1 w zakresie 30%-65%.

Ocena przeżycia lub śmiertelności stanowiła główny cel badań *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* (*Vreim 1998* – razem z oceną FEV1), natomiast w badaniu *Tonelli 2009* ten punkt końcowy oceniono dodatkowo. Ocena ubytku FEV1 była głównym celem badań *Vreim 1998* (wraz z oceną przeżycia), *Seersholm 1997* i *Tonelli 2009*. Celem badania *Schouten 2021* było ustalenie, czy długotrwała dożylna terapia zastępcza AAT zachowuje ubytek FEV1 w porównaniu z kohortami, w których taka terapia była niedostępna.

W analizowanych badaniach obserwacyjnych z kohortą referencyjną łącznie ocenie poddano 1959 osób z rozpoznaniem ciężkiego AATD, z czego 1124 chorych otrzymywało leczenie uzupełniające AAT, a 835 nie było poddawanych takiej terapii.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do poszerzonej oceny bezpieczeństwa na podst. badań obserwacyjnych, tj. stosowania produktu leczniczego Zemaira/Respreeza.

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność. Spośród trzech badań raportujących śmiertelność w kohortach chorych otrzymujących i nieotrzymujących terapię suplementacyjną AAT moc statystyczną wystarczającą do wiarygodnej oceny tego punktu końcowego wykazywały wyłącznie dwa badania przeprowadzone w oparciu o rejestr NHLBI: *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* (wyjściowa populacja rejestru: $N = 1129$). Pierwotną analizę przeżycia, wg protokołu rejestru NHLBI, przeprowadzono w badaniu *Vreim 1998*. Przeprowadzone później, przez niezależny zespół badawczy badanie *Rahaghi*

2020 miało na celu pogłębienie analizy śmiertelności w podgrupach wg FEV1 (wg podziału na większą liczbę zakresów wartości tego parametru), z wykorzystaniem większej liczby pacjentów, przy zwiększonej mocy statystycznej.

W pierwotnie przeprowadzonej ocenie śmiertelności w badaniu *Vreim 1998*, w analizie uwzględniającej największą liczbę pacjentów (N = 1123), obserwowanych w okresie od 3,5 do 7 lat, raportowanej wyłącznie z podziałem na podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości FEV1 < 50% i ≥ 50% wartości należytnej, stwierdzono istotnie statystycznie niższą śmiertelność wśród chorych leczonych AAT w porównaniu do chorych nieleczonych (p < 0,001) w podgrupie pacjentów z FEV1 < 50% w.n., natomiast wynik porównania w podgrupie z FEV1 ≥ 50% w.n. nie był statystycznie istotny (p = 0,41). W przeprowadzonej następnie analizie wieloczynnikowej (metoda podstawowa: czynnik leczenia jako współzmienna zależna od czasu), ograniczonej do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥ 6 mies. od włączenia do badania (N = 1048), z kontrolą wpływu czynników zakłócających (m.in. płci i wieku), leczenie AATD (prowadzone w całym lub tylko w części 3,5–7-letniego okresu obserwacji) związane było z niższą śmiertelnością, niż nieleczenie, a różnica była istotna statystycznie; odpowiednio 14,7% vs 12,6%: HR = 0,64 (95% CI: 0,43; 0,94), p = 0,02. Istotny statystycznie efekt kliniczny zastosowania terapii AAT w porównaniu do braku takiego leczenia, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, wykazano w podgrupie chorych z wyjściową wartością należytą FEV1 w zakresie 30-65% w.n., czyli w podgrupie w największym stopniu odpowiadającej kryteriom programu lekowego; śmiertelność 6,5% vs 31,3%: HR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,50), p < 0,001. Wniosek dotyczący korzystnego wpływu terapii AAT w postaci redukcji śmiertelności, zarówno w populacji

ogółem, jak i, przy większej wielkości efektu, w podgrupie z FEV1 w zakresie 30-65% w.n., potwierdzono w kolejnej analizie, przeprowadzonej alternatywną metodą statystyczną (wieloczynnikowa analiza regresji, przy założeniu proporcjonalnych hazardów; czynnik leczenia niezależny od czasu; N = 1048), z kontrolą tych samych zmiennych zakłócających, jak w podejściu podstawowym; odpowiednio HR = 0,64 (0,43; 0,94), p = 0,02 oraz HR = 0,21 (0,09; 0,50), p < 0,001.

W badaniu *Rahaghi 2020* potwierdzono, że w całej populacji rejestru NHLBI, dla której było możliwe ustalenie wyjściowych wartości FEV1 (N = 1126), stosowanie leczenia uzupełniającego AAT związane jest z istotną statystycznie redukcją śmiertelności; p < 0,0001. Statystycznie istotną redukcję śmiertelności w związku z leczeniem uzupełniającym, w porównaniu do braku takiego leczenia, wykazano w odniesieniu do wszystkich podgrup z wyjściowym FEV1 w zakresie od 10% do 60% wartości należytnej; wartości HR dla poszczególnych decyli w podanym przedziale FEV1% w.n. kształtowały się w zakresie od 0,46 do 0,72, wskazując na redukcję ryzyka zgonu w zakresie 28–54%. W odniesieniu do podgrup odpowiadających populacji docelowej programu, tj. z FEV1 w zakresie 30–70% w.n., w trzech podgrupach, z FEV1 30–40%, 40–50% i 50–60% w.n., redukcja śmiertelności związana z leczeniem była zbliżona, klinicznie znacząca (o 53-54%) i istotna statystycznie; odpowiednio HR = 0,46 (95% CI: 0,32; 0,65), p < 0,001; HR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,82), p = 0,008 i HR = 0,46 (95% CI: 0,20; 0,99), p = 0,047.

W badaniu *Tonelli 2009* śmiertelność 5-letnia wynosiła 4% w grupie leczonej i 2,5% w grupie nieleczonej, a różnica nie była istotna statystycznie (p = 0,581; analiza z korektą wpływu czynników zakłócających). Według autorów

badania uwzględniona próba była zbyt mała ($N = 124$ vs 40 , łączna liczba zdarzeń 9), a okres obserwacji zbyt krótki, by zapewnić moc statystyczną wystarczającą do wykrycia różnic w śmiertelności pomiędzy grupami.

Natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁). W badaniu *Vreim 1998* wyróżniono dwie podgrupy pacjentów odpowiadające wymaganiom programu lekowego – z FEV₁ średnio 35-49% lub 30-64% w.n. i w obu potwierdzono istotne zmniejszenie średniego spadku wartości FEV₁ w związku z leczeniem AAT, odpowiednio $-66,4$ ml/rok vs $-93,2$ ml/rok, MD = $26,8$ (95% CI: $2,8$; $50,9$) ml/rok, $p = 0,03$ oraz MD = 18 (95% CI: 2 ; 34), $p = 0,03$. Zbliżony trend, choć niepotwierdzony analizą statystyczną, odnotowano w podgrupie chorych ze średnim %FEV₁ 35-49% w wariancie analizy w populacji zawężonej do pacjentów z ciągłym, co najmniej rocznym okresem leczenia lub nieleczenia AAT; -74 ml/rok vs -94 ml/rok, MD = 20 ml/rok. Autorzy badania *Vreim 1998* wykonali ponadto analizę w dodatkowym wariancie, w którym czynnikiem dopasowania zamiast średniego należnego FEV₁ z okresu obserwacji, były średnie wartości wyjściowe tego parametru (zależność pomiędzy leczeniem uzupełniającym a wyjściowym %FEV₁ była bliska progu istotności statystycznej, $p = 0,06$). Uzyskany wynik potwierdził efekt terapii AAT w porównaniu do braku tego leczenia w podgrupie chorych z wyjściowym %FEV₁ 35-49%; MD = 22 ml/rok, $p = 0,04$. Podobnie w badaniu *Seersholm 1997*, w podgrupie chorych z wyjściową FEV₁ w zakresie 31-65% średni roczny ubytek FEV₁ w kohorcie leczonej AAT był istotnie mniejszy, niż w nieleczonej; $-61,8$ ml/rok vs $-82,8$ ml/rok, MD = $21,0$ ml/rok, $p = 0,04$ w próbie *Seersholm 1997*. Natomiast w badaniu *Tonelli 2009*, w podgrupie chorych z wyjściową FEV₁ w zakresie 30-65% pacjenci leczeni AAT wykazywali poprawę FEV₁

w okresie obserwacji, a pacjenci nieleczeni – ubytek FEV₁; $11,8$ ml/rok vs $-51,92$ ml/rok, MD = $63,8$ ml/rok, $p = 0,034$ (analiza po wykluczeniu 1 chorego z odstającymi danymi w grupie AAT). Istotną korzyść z suplementacji AAT, również w postaci odwrócenia kierunku zmian FEV₁, obserwowano w tym badaniu także w szerszej podgrupie chorych, z wyjściową FEV₁ < 50% w.n.; $38,30$ ml/rok vs $-86,73$ ml/rok, MD = $125,03$ ml/rok, $p = 0,03$. W badaniu *Schouten 2021* zmiany FEV₁ w grupie otrzymującej terapię AAT w porównaniu do nieleczonych chorych były nieznamiennie statystycznie ($p = 0,67$ oraz $p = 0,71$, odpowiednio dla oceny zmiany FEV₁ w ml/rok oraz w % należnej wartości/rok).

Badania obserwacyjne typu *pre/post*

Kryteria włączenia do analizy spełniły 2 badania obserwacyjne oceniające praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie danych z dwóch okresów – przed i po rozpoczęciu leczenia AAT (badania typu *pre/post*): *Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001*. Do obu włączonych badań kwalifikowano pacjentów z ciężkim niedoborem AAT. Produktami leczniczymi stosowanymi u analizowanych chorych w okresach suplementacji AAT były Prolastin (*Barros-Tizón 2012*, *Wencker 2001*) lub Trypsone (*Barros-Tizón 2012*).

Badanie *Barros-Tizón 2012* przeprowadzono w celu (cel główny) oceny wpływu ciągłej terapii uzupełniającej AAT na zmianę częstości zaostrzeń POChP. Jako cele dodatkowe określono ocenę związku leczenia uzupełniającego z poprawą czynności oddechowej (FEV₁), ocenę bezpieczeństwa terapii AAT oraz potencjalnej redukcji kosztów hospitalizacji związanych z zaostrzeniami POChP; raportowano także wyniki oceny zmian w badaniach laboratoryjnych (w tym stężenie AAT w surowicy). Celem

badania *Wencker 2001* było natomiast porównanie progresji rozedmy płuc (poprzez ocenę ubytku wartości FEV₁) w okresach przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia AAT. W analizowanych badaniach obserwacyjnych typu *pre/post* łącznie ocenie poddano 223 chorych z rozpoznaniem ciężkiego AATD.

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia POChP. Oceny związku leczenia uzupełniającego AAT ze zmianą częstości zaostrzeń POChP dokonano w badaniu *Barros-Tizón 2012* – i był to główny cel tego badania. Wyróżniono 2 rodzaje zaostrzeń: ciężkie ang. (*severe*) – wymagające hospitalizacji oraz łagodne/nie-ciężkie ang. (*mild/non-severe*) – pozostałe przypadki zaostrzeń, nie wymagające leczenia szpitalnego.

Średnia liczba zaostrzeń choroby na 1 pacjenta w całej populacji badania *Barros-Tizón 2012* była istotnie statystycznie mniejsza w trakcie 18 miesięcy terapii AAT w porównaniu do tej liczby w 18-mies. okresie przed rozpoczęciem terapii, odpowiednio 1,0 vs 1,2, $p < 0,01$. Leczenie uzupełniające skutkowało zmniejszeniem częstości zaostrzeń średnio o 2,4 przypadku na każdych 10 chorych, MD = -2,4 (95% CI: -5,6; -0,7), zatem, aby uniknąć 1 zaostrzenia w ciągu roku terapii leczeniu należałoby poddać 3 chorych. Zmniejszeniu po rozpoczęciu terapii AAT uległa także liczba ciężkich zaostrzeń, zmiana ta nie była jednak istotna statystycznie (nie podano danych liczbowych). Także odsetek chorych, u których doszło do ≥ 1 zaostrzenia choroby był istotnie mniejszy w trakcie 18 miesięcy stosowania AAT niż podczas 18 miesięcy poprzedzających leczenie, odpowiednio 44,1% vs 59,1%, $p < 0,005$.

Natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁). Wpływ terapii AAT na zmiany w zakresie wartości FEV₁ u chorych z ciężkim AATD oceniono w obu badaniach; przy czym tylko w badaniu *Wencker 2001* ocena tego parametru stanowiła zasadniczy cel badania.

Porównując ubytek FEV₁ w okresie przed i po rozpoczęciu stosowania AAT, wykazano istotny statystycznie wpływ terapii uzupełniającej na ograniczanie ubytku wartości FEV₁ – średnia zmiana wartości tego parametru w trakcie stosowania AAT wynosiła w porównaniu do okresu poprzedzającego rozpoczęcie leczenia wynosiła -30 ml/1,5 roku vs -100 ml/1,5 roku (MD = 70 ml/1,5 roku; $p < 0,05$) w badaniu *Barros-Tizón 2012* oraz -34,3 ml/rok vs -49,2 ml/rok (MD = 14,9 ml/rok; $p = 0,019$) w badaniu *Wencker 2001*.

Stężenie AAT w surowicy. Terapia uzupełniająca spowodowała istotny statystycznie wzrost AAT w surowicy pacjentów, zarówno w całej populacji badania, jak i w podgrupie chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia; średnie stężenia AAT po vs przed rozpoczęciem leczenia w wymienionych grupach wyniosły, odpowiednio, 60,5 mg/dl vs 22,4 mg/dl (MD = 38,1 mg/dl; $p < 0,001$) oraz 61,1 vs 23,2 mg/dl (MD = 37,9 mg/dl; $p < 0,001$) (*Barros-Tizón 2012*).

Zużycie zasobów opieki medycznej. Ocena przeciętnej liczby dni hospitalizacji w okresie przed rozpoczęciem (18 mies.) oraz po rozpoczęciu terapii AAT (18 mies.) podjęto w badaniu *Barros-Tizón 2012*. Wskaźniki te posłużyły autorom badania za podstawę szacowania kosztów opieki medycznej w okresie przed i po rozpoczęciu leczenia AAT, nie przeprowadzono natomiast statystycznego porównania ryzyka hospitalizacji w okresie leczenia względem okresu nieleczenia.

W populacji „ogółem” badania *Barros-Tizón 2012* średnia liczba dni hospitalizacji wyniosła 3,9 w okresie przed rozpoczęciem leczenia AAT i 3,0 – w okresie prowadzenia terapii suplementacyjnej. W subpopulacji chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego, liczby te wynosiły, odpowiednio, 6,7 i 4,6 dni.

Po rozpoczęciu leczenia AAT częstość stosowania dodatkowych leków była liczbowo niższa niż w okresie nieleczenia (ogółem 262 vs 303), różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. W porównaniach pomiędzy okresem leczenia, względem okresu poprzedzającego leczenie uzupełniające AAT, stwierdzono statystycznie istotne ograniczenie liczby terapii antybiotykami stosowanymi systemowo; odpowiednio 13 vs 28; $p < 0,05$.

Wnioski

Alfa-1 antytrypsyna jest główną w organizmie serpiną (inhibitorem proteinaz serynowych). Jej ciężki niedobór spowodowany jest uwarunkowaną genetycznie skłonnością do tworzenia polimerów AAT w hepatocytach, gdzie jest produkowana, co powoduje obniżenie jej stężenia do 10-15% wartości prawidłowych. Prowadzi to do zaburzenia równowagi proteiny-antyproteiny, a przede wszystkim brakiem hamowania głównej proteiny docelowej – elastazy neutrofilowej uwalnianej przez aktywowane neutrofile. Powoduje to nadmierne niszczenie struktury płuc i prowadzi do przyspieszonego rozwoju rozedmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc o wczesnym początku (poniżej 45 roku życia), a w konsekwencji znacznego skrócenia przeżycia (mediana około 55 lat). Jediną możliwością leczenia przyczynowego jest uzupełnianie niedoboru tej serpiny za pomocą

cotygodniowych wlewów ludzkiej osoczopochodnej alfa1-antytrypsyny. Schorzenie zaliczane jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2016*), więc prowadzenie badań klinicznych może być utrudnione w tej chorobie z uwagi na małą liczbę potencjalnych kandydatów spełniających określone kryteria włączenia.

Zastosowanie w leczeniu uzupełniającego spowalnia progresję rozedmy płuc co potwierdzono we wiarygodnych badaniach z randomizacją oceniających utratę gęstości tkanki płucnej w tomografii komputerowej. Natomiast dowody dotyczące skuteczności w zakresie innych istotnych klinicznie punktów końcowych (śmiertelność, zaostrzenia POChP, czynność płuc) pochodzą z oceny większych kohort obserwowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (ciężkie niedobory AAT należą do grupy chorób rzadkich). Wyniki badania *RAPID* wskazują, że rozpoczęcie leczenia uzupełniającego u pacjentów z rozwiniętą już ciężką postacią POChP pozwala wydłużyć o ponad 6 lat czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc (wymagającej przeszczepienia płuc lub prowadzącej do zgonu chorego), przypuszczalnie wdrożenie leczenia przyczynowego na wcześniejszych etapach może przynieść nawet większe korzyści w opóźnieniu progresji rozedmy.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Respreeza® (ludzka osoczopochodna alfa1-antytrypsyna, ludzki alfa1-proteinaz inhibitor) w leczeniu podtrzymującym (terapia uzupełniająca, suplementacyjna) w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT, A1AT) oraz oznakami postępującej choroby płuc. Ciężki wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny zaliczany jest do chorób rzadkich.

Alfa1-antytrypsyna jest nazwą zwyczajową, określającą inhibitor proteinaz (PI, *proteinase inhibitor*) występujący we frakcji alfa1 białek surowicy, stąd nazwa alfa1-„inhibitor proteinaz”. W ChPL dla leku Respreeza angielską nazwę „*alpha1-proteinase inhibitor*” przetłumaczono jako „inhibitor alfa1-proteinazy”, co sugeruje, że antytypsyna inhibuje „alfa1-proteinazę”, tymczasem główna docelowa proteinaza serynowa, którą ma hamować antytypsyna (elastaza neutrofilowa) jest uwalniana przez aktywowane neutrofile w płucach, a nie znajduje się we frakcji alfa1 białek surowicy. Aby uniknąć tej nieścisłości w raporcie posługiwano się głównie nazwą zwyczajową „alfa1-antytrypsyna”.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby ([REDACTED]) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza ([REDACTED]) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 24 listopada 2021 r.):

- *American Thoracic Society* (<http://www.atsjournals.org/series/ajrccm-conference>) – konferencja międzynarodowa: 2009-2021;
- *Canadian Lung Association – Canadian Respiratory Conference*: 2014-2021;
- *European Respiratory Society International Congress*: 2001-2014; 2017, 2019, 2020;
- *American Association for Respiratory Conference*: 2014;
- *CHEST World Congress*: 2014-2020;
- *CHEST Annual Meeting*: 2011-2021;
- *Thoracic Society of Australia & New Zealand and the Australian & New Zealand Society of Respiratory Science annual meeting*: 2013-2021
- *Alpha-1 global patient congress*: 2015.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	antitrypsin[all] OR "alpha 1-Antitrypsin"[mh]
2	augmentation[all]
3	supplementation[all]
4	replacement[all]
5	#2 OR #3 OR #4
6	#1 AND #5
7	"antitrypsin treatment" OR "proteinase inhibitor treatment" OR "protease inhibitor treatment"
8	"antitrypsin therapy" OR "proteinase inhibitor therapy" OR "protease inhibitor therapy"
9	Prolastin[tw] OR Zemaira[tw] OR Respreeza[tw] OR Aralast[tw] OR Trypsone[tw]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	(antitrypsin OR 'antitrypsin'/exp) AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
2	augmentation AND [embase]/lim
3	supplementation AND [embase]/lim
4	replacement AND [embase]/lim
5	#2 OR #3 OR #4
6	#1 AND #5
7	('antitrypsin treatment' OR 'proteinase inhibitor treatment' OR 'protease inhibitor treatment') AND [embase]/lim
8	('antitrypsin therapy' OR 'proteinase inhibitor therapy' OR 'protease inhibitor therapy') AND [embase]/lim
9	(zemaira:ti,ab,kw OR respreeza:ti,ab,kw OR prolantin:ti,ab,kw OR aralast:ti,ab,kw OR trypstone:ti,ab,kw) AND [embase]/lim
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	antitrypsin OR [mh "alpha 1-Antitrypsin"]
2	augmentation
3	supplementation
4	replacement
5	#2 OR #3 OR #4
6	#1 AND #5
7	"antitrypsin treatment" OR "proteinase inhibitor treatment" OR "protease inhibitor treatment"
8	"antitrypsin therapy" OR "proteinase inhibitor therapy" OR "protease inhibitor therapy"
9	Zemaira OR Prolantin OR Respreeza OR Aralast OR Trypsone
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 listopada 2021 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Respreeza 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) (A1AT), z udokumentowanym stężeniem A1AT < 11µM (0,5 g/l), potwierdzony badaniem genetycznym – genotypy ZZ, SZ, Z(null), (null,null) lub inne rzadkie warianty niedoborowe; ▪ rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej; ▪ wartość należna FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70%, FEV1/FVC < DGN (dolnej granicy normy); ▪ niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; ▪ wiek ≥18 roku życia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia ▪ ze względu na rzadki charakter schorzenia oraz ograniczone dane kliniczne dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji (np. badania nieprecyzujące wszystkich z poszukiwanych kryteriów włączenia, prowadzone wśród chorych w innym zakresie parametrów spirometrycznych, itp.), następnie oceniając zgodność populacji włączonej z kryteriami programu lekowego na podstawie charakterystyk wejściowych i opisując ograniczenia dowodów klinicznych oraz poszukując wyników w podgrupach zgodnych z populacją docelową ▪ udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B, jako jedno z kryteriów włączenia do programu lekowego związane z profilaktyką zakażeń wirusami hepatotropowymi u osób przewlekle planujących stosować ludzkie preparaty osoczopochodne nie zawarto w kryteriach przeglądu systematycznego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Respreeza (na rynku amerykańskim występująca pod nazwą Zemaira) lub inna ludzka osoczopochodna alfa-1 antytrypsyna podawana we wlewach dożylnych, stosowana w leczeniu podtrzymującym w dawce 60 mg/kg masy ciała raz na tydzień ▪ Ponieważ ocenianą interwencją stanowi leczenie warunkowanego genetycznie niedoboru głównego w organizmie inhibitora proteinaz serynowych polegające na uzupełnianiu go za pomocą dożylnych wlewów pozyskiwanej z ludzkiego osocza alfa1-antytrypsyny oraz biorąc pod uwagę, że jednostka chorobowa należy do grona rzadkich, a przyspieszona progresja utraty tkanki płucnej jest dyskretna i obejmuje okres całego życia, ocenę efektywności klinicznej nie ograniczono jedynie do konkretnego produktu osoczopochodnego, ale rozszerzono na wszystkie dostępne preparaty ludzkiej alfa1-antytrypsyny, by maksymalnie wykorzystać wszystkie dostępne dowody kliniczne. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dopuszczano również inne formy dawkozawiania AAT równoważne dawce 60 mg/kg na tydzień
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ placebo/brak leczenia uzupełniającego AAT (+ optymalne postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne) ▪ inne zarejestrowane produkty ludzkiej osoczopochodnej AAT (umożliwiające porównanie z produktem Respreeza) – ponieważ porównawczą ocenę efektywności 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne niż uwzględniane komparatory

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>klinicznej leczenia uzupełniającego wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny ze względu na rzadkość schorzenia i ograniczone dowody kliniczne rozszerzono ogólnie na ludzkie osoczipochodne preparaty, w raporcie uwzględniono także porównawczą ocenę produktu Repreeza z innymi preparatami AAT.</p>	
<p>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ śmiertelność ▪ progresja rozedmy płuc w pomiarze gęstości tkanki płucnej w TK ▪ zaostrzenia POChP ▪ ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym (FEV1, FVC, VC), ocena zdolności dyfuzji gazów w płucach ▪ wydolność fizyczna ▪ czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc ▪ stężenia AAT w surowicy ▪ jakość życia ▪ biorównoważność (w przypadku porównania różnych preparatów AAT) ▪ bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne niż uwzględniane punkty końcowe (ocena wyłącznie parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie)
<p>Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników do pełnotekstowych badań ▪ badania obserwacyjne (prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej) – liczba pacjentów leczonych AAT >25 osób – opublikowane w formie pełno tekstowej: ▪ porównania kohort (leczeni vs nieleczeni) ▪ badania wzdłużne pre/post (porównanie okresów przed vs po rozpoczęciu leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne ▪ badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej i randomizacji ▪ abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż RCT uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej ▪ badania przekrojowe (bez obserwacji wzdłużnej) ▪ badania bez porównania kohorty leczonej do nieleczonej lub okresu w trakcie leczenia do okresu bez leczenia (w tym zmiany zachodzące w trakcie leczenia) ▪ badania obserwacyjne obejmujące ≤ 25 chorych leczonych AAT ▪ ocena tolerancji i/lub bezpieczeństwa leczenia AAT w przypadku badań obserwacyjnych została ograniczona do produktów określonych jako Repreeza/Zemaira

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa alfa-1 antytrypsyny, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały ludzką osoczopochodną alfa-1 antytrypsynę w populacji chorych z ciężkim niedoborem AAT. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■■■■■).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne

testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Zastosowana strategia wyszukiwania zawierała słowa kluczowe umożliwiające odnalezienie 773 opracowań wtórnych. Analiza tytułów oraz streszczeń tych opracowań pozwoliła na zidentyfikowanie 40 przeglądów, które wybrano do analizy w postaci pełnych tekstów. Ostatecznie uwzględniono 10 przeglądów: *Brantly 2019*, *Casas 2015*, *Chapman 2009*, *Chen 2007*, *Chukowry 2019*, *Edgar 2017*, *Gøtzsche 2016*, *Heresi 2008*, *Kaplan 2010*, *Kueppers 2011* oraz *Marciniuk 2012*.

We wszystkich przeglądach włączano badania RCT porównujące AAT z placebo – poza badaniami *Dirksen 1999*, *EXACTLE (Dirksen 2009)* i *RAPID (Chapman 2015)* włączonymi do niniejszego raportu, autorzy analizowanych przeglądów systematycznych nie odnaleźli żadnych badań z randomizacją, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego opracowania. W przeglądzie systematycznym z 2019 (*Brantly 2019*) roku włączono również publikację opisującą fazę wydłużoną do badania *RAPID – RAPID-OLE (McElvaney 2017)*. W analizowanych przeglądach systematycznych uwzględniono również publikację *Stockley 2010*, w której przedstawiono połączoną analizę danych z badań *Dirksen 1999* oraz *EXACTLE*. W niektórych przeglądach włączano również badania oceniające właściwości farmakokinetyczne oraz biorównoważność różnych produktów alfa-1 antytrypsyny. W niniejszym raporcie włączano tylko badania, w których jednym z ocenianych produktów była Reespreza (na rynku amerykańskim występująca pod nazwą *Zemaira*) podawana w dawkowaniu zalecanym w *ChPL Respreeza 2021*, czyli 60 mg/kg masy ciała co tydzień. Zarówno w ocenianych przeglądach systematycznych, jak i własnym wyszukiwaniu systematycznym, odnaleziono tylko jedno takie badanie – *Stocks 2006*, w którym wykonano analizę biorównoważności dwóch preparatów, *Respreeza* i *Prolastin*. Ponadto, w zależności od przeglądu, opisywano badania obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej oraz badania rejestrowe i próby porównujące terapię AAT z naturalnym przebiegiem choroby (bez AAT) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – wśród tych badań, przedstawiono również te, które spełniały kryteria włączenia w niniejszej analizie: *Barros-Tizón 2012*, *Rahaghi 2020*, *Schluchter 1994*, *Seersholm 1997*, *NHLBI (Vreim 1998, Stoller 2003)*, *Tonelli 2009*, oraz *Wencker 2001* (uwzględniono również badanie *Wencker 1998*, które ostatecznie zostało wykluczone z niniejszej analizy). Włączone przeglądy systematyczne potwierdziły więc trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, gdyż włączały badania kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie i nie opisanego w nich żadnego badania, które spełniałoby kryteria włączenia do niniejszej analizy, a zostałyby pominięte (mając na uwadze ramy czasowe wyszukiwania w poszczególnych opracowaniach).

W trzech przeglądach, *Chapman 2009*, *Gøtzsche 2016* i *Edgar 2017*, autorzy wykonali metaanalizę danych z badań RCT, w pozostałych prezentowano wyniki w sposób opisowy, osobno dla każdego z włączonych badań.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono skali AMSTAR 2 i wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Brantly 2019</i>	-	+/-	-	-	nd.	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Casas 2015</i>	-	+/-	-	-	nd.	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Chapman 2009</i>	-	+/-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Chen 2007</i>	-	+/-	+/-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Edgar 2017</i>	+	+/-	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Gøtzsche 2016</i>	+/-	+/-	+/-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Kaplan 2010</i>	-	+/-	-	-	nd.	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Marciniuk 2012</i>	-	+/-	-	-	nd.	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Chukowry 2019</i>	-	+/-	-	-	nd.	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Heresi 2008</i>	-	+/-	-	-	nd.	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Kueppers 2011</i>	-	+/-	-	-	nd.	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

Z uwagi na stwierdzenie niespełnienia co najmniej jednego kluczowego kryterium w ocenie AMSTAR 2, wszystkie analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę krytycznie niskiej wiarygodności.

Charakterystykę przeglądów systematycznych włączonych do oceny efektywności klinicznej AAT zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej AAT.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Brantly 2019</p> <p>Celem przeglądu była ponowna ocena dowodów klinicznych dotyczących skuteczności stosowania egzogennej terapii AAT w leczeniu pacjentów z rozedmą płuc związaną z ciężkim AATD oraz w innych zastosowaniach (aktualizacja opracowania wtórnego <i>Tonelli 2010</i>).</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o braku konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: CSL Behring</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny: Przeszukane bazy danych: PubMed (zakres wyszukiwania: od 2010 r.). Dodatkowo przeszukano referencje opracowania wtórnego <i>Tonelli 2010</i>. ▪ <u>Oceniana interwencja</u>: AAT ▪ <u>Komparator</u>: nie sprecyzowano ▪ <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z rozedmą płuc związaną z ciężkim AATD ▪ <u>Punkty końcowe</u>: spirometria (FEV1), zaostżenia, gęstość płuc mierzona za pomocą TK, jakość życia (QoL), śmiertelność ▪ <u>Rodzaj badań</u>: RCT i bez randomizacji 	<p>Włączono 5 badań klinicznych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 bad. RCT <i>RAPID (Chapman 2015)</i>, i jego fazę wydłużoną <i>RAPID-OLE (McElvaney 2017)</i> ▪ 3 badania bez randomizacji: <i>Stockley 2010</i>, <i>Barros-Tizón 2012</i>, abstrakt <i>Rahaghi 2014</i> (w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową tego badania <i>Rahaghi 2020</i>). <p>Przegląd stanowił aktualizację opracowania wtórnego <i>Tonelli 2010</i>, w związku z czym oprócz opisu nowo znalezionych badań, przytaczał również wnioski z badań opisywanych poprzednio.</p>	<p>AAT vs PBO</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Zmiana gęstości płuc</u>: -4,082 g/l vs -6,379 g/l, MD = 2,297 (95% CI: 0,669; 3,926), p = 0,006 (<i>Stockley 2010</i>) ▪ <u>Progresja rozedmy płuc</u> na podstawie oceny densytometrii w TLC: 0,74 g/l/rok (95% CI: 0,06; 1,42), p = 0,03 (<i>RAPID</i>) ▪ <u>Roczna utrata tkanki płucnej w ocenie TK</u>: 1,5±0,41 g/l/rok vs 2,6±0,41 g/l/rok, p = 0,07; badanie nie miało wystarczającej mocy do wykrycia istotnej statystycznie różnicy we wpływie leczenia na ten punkt końcowy (<i>Dirksen 1999</i>); spulowana analiza 2 badań: -1,73 g/l/rok vs 2,74 g/l/rok, p = 0,006 (<i>Stockley 2010</i>) ▪ W grupie „Early-Start” (ESG) skuteczność utrzymywała się do 48 mies., istotna statystycznie redukcja częstości spadku gęstości płuc pomiędzy okresami nieleczenia i leczenia w grupie „Delayed-Start” (DSG): -1,26 g/l/rok (SE: 0,29), p = 0,001 (<i>RAPID-OLE</i>) <p>Badania obserwacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniu <i>Rahaghi 2014</i> stwierdzono poprawę przeżycia podczas leczenia uzupełniającego ▪ W niektórych badaniach wykazano istotny wpływ terapii na spadek FEV1. W dużych badaniach rejestrowych wykazano skuteczność terapii AAT w zakresie 	<p>Poczyniono znaczące postępy w zrozumieniu AATD. W ciągu 8 lat od publikacji opracowania <i>Tonelli 2010</i> program badań klinicznych <i>RAPID</i> wykazał, że terapia AAT może znacząco zmniejszyć spadek gęstości płuc. Niemniej jednak, pomimo znacznego postępu, istnieją wciąż wątpliwości co do znaczenia danych z TK – potrzebne są dalsze badania, aby jednoznacznie powiązać zmniejszenie wskaźnika spadku gęstości płuc z korzyściami w zakresie śmiertelności. Chociaż trudno jest wykazać korzyści płynące z leczenia AAT w badaniu klinicznym, dane z programu badawczego <i>RAPID</i> wskazują, że leczenie AAT może opóźnić czas do znacznego pogorszenia czynności płuc i zgonu. Zastosowanie terapii AAT jest badane również w innych obszarach terapii, szczególnie w przypadku przeszczepów i cukrzycy typu 1 (wysoce pozytywny profil bezpieczeństwa). Wyniki trwających badań klinicznych w tych obszarach są oczekiwane z niecierpliwością.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>należnej FEV1 pomiędzy 35% i 49% (<i>Seersholm 1997, Wencker 2001, Chapman 2005, Tonelli 2009, Vreim 1998</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Wpływ terapii AAT na śmiertelność:</u> dane z rejestru ADAPT wskazują na korzystny wpływ leczenia na przeżycie, śmiertelność była istotnie statystycznie niższa u chorych otrzymujących AAT w porównaniu do osób nieleczonych, efekt obserwowany u pacjentów z FEV1 <50%, <30% i <20% wartości należnej; ekstrapolacyjna analiza post-hoc do badania <i>RAPID</i> wykazała, że leczenie AAT może opóźnić pogorszenie czynności płuc i zgon o 5,6 lat. ▪ <u>Redukcja częstości ciężkich zaostrzeń:</u> istotna redukcja wszystkich zaostrzeń $p < 0,05$ i ciężkich zaostrzeń $p < 0,01$ (<i>Barros-Tizón 2012</i>); terapia AAT ma istotne właściwości przeciwzapalne i może mieć większy wpływ na nasilenie zaostrzeń niż na ich częstotliwość, w badaniu <i>EXACTLE</i> raportowano poprawę nasilenia zaostrzeń po leczeniu AAT ▪ Opisywane badania nie miały wystarczającej mocy do pełnej oceny wpływu terapii AAT na QoL (za pomocą kwestionariusza SGRQ), nie wykazano istotnych różnic wobec placebo (<i>Dirksen 2009, RAPID, RAPID-OLE</i>) 	
<p>Casas 2015 Celem opracowania była ocena terapii uzupełniającej AAT u</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny:</u></p>	<p>Włączono 9 badań klinicznych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 bad. RCT: Dirksen 2009, 	<p>RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zmniejszenie częstości utraty gęstości płuc w TK u leczonych pacjentów 	<p>Wykonany przez grupę REDAAT przegląd wykazał poważne braki w literaturze, wskazujące na potrzebę</p>

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>chorych na POChP związaną z AATD oraz analiza wskazań do rutynowego testowania AAT i leczenia uzupełniającego AAT (aktualizacja hiszpańskojęzycznego opracowania z 2006).</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o potencjalnym konflikcie interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: autorzy zadeklarowali brak zewnętrznego finansowania opracowania.</p>	<p>Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library (zakres wyszukiwania: od 1985 r. do 2013 r.).</p> <p>Dodatkowo przeszukano referencje analizowanych publikacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Oceniana interwencja</u>: AAT ▪ <u>Komparator</u>: nie sprecyzowano ▪ <u>Oceniana populacja</u>: chorzy z POChP związanym z AATD ▪ <u>Punkty końcowe</u>: parametry spirometryczne (FEV1), śmiertelność, zaostrzenia ▪ <u>Rodzaj badań</u>: badania pierwotne i wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 badań bez randomizacji: Seersholm 1997, Vreim 1998, Wencker 2001, Tonelli 2009, Ma 2013. ▪ 3 badania oceniające zaostrzenia: Lieberman 2000, Stockley 2002, Barros-Tizón 2012. <p>Włączono również 4 opracowania wtórne z metaanalizą: Chapman 2009, Gøtzsche 2010 (w niniejszym raporcie uwzględniono aktualizację tego przeglądu - Gøtzsche 2016), Stockley 2010, Marcinuk 2012.</p>	<p>(p = 0,049); brak różnic FEV1 lub DLCO; brak różnic w częstości zaostrzeń, ale w grupie leczonej zaostrzenia o mniejszym nasileniu (<i>Dirksen 2009</i>).</p> <p>Badania obserwacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Redukcja FEV1 w grupie leczonej: 56 vs 75 ml/rok, p = 0,02, większa korzyść u chorych z FEV1 31%-65% (<i>Seersholm 1997</i>). ▪ Zmniejszenie śmiertelności, OR = 0,64, p = 0,02; Redukcja FEV1 wolniejsza u pacjentów otrzymujących IV terapię uzupełniającą z FEV1 35%-49%: 66 vs 93 ml/rok, p = 0,03 (<i>Vreim 1998</i>) ▪ Tempo spadku FEV1 było mniejsze w trakcie okresu leczenia: 49,2 vs 34,2 ml/rok, p = 0,019, i było wolniejsze u pacjentów z FEV1 >65%: 256 vs 53 ml/rok, p = 0,001 (<i>Wencker 2001</i>) ▪ Zwiększenie FEV1 o 10,6±21,4 ml/rok vs utrata o 36,96±12,1 ml/rok, p = 0,05; Brak różnic w śmiertelności (<i>Tonelli 2009</i>) ▪ Analiza stężenia desmosyny i izodesmosyny – punkt końcowy nie oceniany w niniejszym raporcie (<i>Ma 2013</i>) <p>Badania oceniające zaostrzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Redukcja częstości zaostrzeń z 3-5/rok na 0-1/rok po rozpoczęciu IV terapii uzupełniającej (<i>Lieberman 2000</i>); Istotna redukcja w LTB4 w plwocinie po rozpoczęciu leczenia – punkt końcowy nie 	<p>prowadzenia badań wysokiej jakości, dającymi odpowiedź na rozpatrywane kwestie. Autorzy wnioskują o konieczności wykonywania pomiarów stężenia AAT w surowicy u wszystkich chorych na POChP celem wykluczenia AATD, a gdy są one niskie, badanie należy uzupełnić o fenotypowanie, a czasami także genotypowanie (spójne zalecenie z dowodami wysokiej jakości, które potwierdzają zalecenia zaproponowane w wytycznych z 2006 r.). Grupa REDAAT nie rekomenduje rutynowych badań stężenia AAT u pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli czy astmą.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>oceniany w niniejszym raporcie (<i>Stockley 2002</i>); Redukcja liczby i ciężkości zaostrzeń i kosztów związanej z nimi hospitalizacji (<i>Barros-Tizón 2012</i>).</p> <p>Meaanalizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Redukcja tempa spadku FEV1 u pacjentów leczonych IV terapią uzupełniającą o 26% (17,9 ml/rok), efekt widoczny dzięki podgrupie pacjentów z FEV1 30%-65% (<i>Chapman 2009</i>). ▪ Utrata gęstości płuc mniejsza u pacjentów na IV terapii uzupełniającej (p = 0,03), brak różnic w czynności płuc, brak różnic w zaostrzeniach (<i>Gøtzsche 2010</i>). ▪ Mniejsza utrata gęstości płuc u leczonych pacjentów (1,73 vs 2,74 b/l, p = 0,006); brak różnic w redukcji FEV1 (<i>Stockley 2010</i>). ▪ Redukcja w utracie gęstości płuc w TK i redukcja śmiertelności (<i>Marciniuk 2012</i>). 	
<p>Chapman 2009</p> <p>Celem opracowania była ocena wpływu terapii uzupełniającej AAT na zahamowanie spadku czynności płuc u chorych z AATD.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą ▪ Interwencja: AAT ▪ <u>Komparator</u>: inny schemat leczenia niż AAT (w badaniach z grupą kontrolną) ▪ Populacja: AATD ▪ <u>Rodzaj badania</u>: badania kliniczne z lub bez grupy kontrolnej, z ponad 1-roczną obserwacją zmian FEV₁ 	<p>Włączono 5 badań klinicznych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 badanie RCT (AAT vs PBO): <i>Dirksen 1999</i> ▪ 5 badań obserwacyjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ AAT: <i>Wencker 2001</i> ○ AAT vs brak AAT: NHLBI (<i>Vreim 1998</i>), <i>Seersholm 1997</i>, doniesienie <i>Chapman 2005</i> 	<p>AAT vs PBO (<i>Dirksen 1999</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>średnia zmiana FEV₁ [ml/rok]</u>: -78,9 vs -59,1, MD = -19,8 (95% CI: -52,9; 13,3) <p>AAT vs brak AAT (wynik metaanalizy[^]):</p> <p><u>Średnia zmiana FEV₁ [ml/rok]</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>%FEV₁ ≤ 30%</u>: -30,6 vs -30,9, WMD = 1,8 (95% CI: -7,0; 10,5), NS; ▪ <u>%FEV₁ 30-65%</u>: -50,8 vs -67,9, WMD = 17,9 (95% CI: 9,6; 26,1), IS; 	<p>Terapia uzupełniająca AAT ogranicza progresję choroby wyrażoną jako spadek wartości FEV₁ u chorych z AATD, największa korzyść z tym związana wystąpiła u chorych z wyjściową wartością należną FEV₁ 30-65%, w przypadku chorych z %FEV₁ spoza tego zakresu wyniki były nieistotne statystycznie i wymagają dalszych analiz.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Źródło finansowania</u>: nie sprecyzowano źródeł finansowania badania.</p> <p>Chen 2007 Raport HTA oceniający efektywność kliniczną i ekonomiczną leczenia uzupełniającego z użyciem AAT u chorych z AATD.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: badanie było finansowane ze środków publicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny ▪ Interwencja: AAT ▪ <u>Komparator</u>: placebo, brak leczenia lub najlepsza opieka kliniczna ▪ Populacja: AATD ▪ <u>Rodzaj badania</u>: RCT, kohortowe, kliniczno-kontrolne, serie przypadków (z wykluczeniem studiów przypadków i opracowań wtórnych) 	<p>Włączono 14 badań klinicznych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 badanie RCT (AAT vs PBO): <i>Dirksen 1999</i> ▪ 1 badanie RCT (AAT [Res-pitin] vs AAT [Prolastin]): <i>Stoller 2002</i> ▪ 9 badań obserwacyjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ AAT: <i>Barker 1997</i>^{^^}, <i>Schwaiblmair 1997</i>, <i>Wencker 1998</i>, <i>Wencker 2001</i>; ○ AAT vs brak AAT: doniesienie <i>Chapman 2005</i>, <i>Lieberman 2000</i>, <i>NHLBI (Vreim 1998, Stoller 2003)</i>, <i>Seersholm 1997</i>. <p>Pozostałe 3 badania obserwacyjne nie spełniały kryteriów włączenia w raporcie z uwagi na danych na temat efektywności klinicznej lub niewłaściwą formę podawania/dawkowanie AAT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ %FEV₁ > 65%: -92,1 vs -97,2, WMD = 3,5 (95% CI: -49,0; 55,9), IS. <p>Skuteczność kliniczna AAT vs PBO (<i>Dirksen 1999</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia zmiana FEV₁ [ml/rok]: -78,9 vs -59,1, p = 0,25 ▪ średnia zmiana gęstości tkanki płuc [g/l]: -1,50 vs -2,57, p = 0,07 ▪ średnie stężenie AAT w osoczu [μM]: 8,8 vs 6,2, p < 0,001 <p>AAT (<i>NHLBI [Vreim 1998]</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>analiza śmiertelności</u>: RR = 0,64 (95% CI: 0,43; 0,94), p = 0,02 ▪ <u>chorzy z %FEV₁ 35-49%</u>: RR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,50), p < 0,001 ▪ w żadnym z badań bez grupy kontrolnej nie odnotowano zgonów lub przypadków przeniesienia wirusa związanych z leczeniem AAT. <p>AAT vs brak AAT</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie AAT w porównaniu do braku takiego leczenia było związane z mniejszym tempem spadku czynności płuc i mniejszą częstością infekcji płuc, w szczególności u chorych z umiarkowaną rozedmą płuc <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>≥ 1 AEs</u>: 65/443 (14,7%*) (liczba przypadków: 124) (<i>Wencker 1998</i>) 	<p>Wyniki badań RCT nie potwierdzają wyraźnego efektu klinicznego terapii AAT. W badaniach bez randomizacji leczenie suplementacyjne wykazywało skuteczność u chorych z ciężką postacią ATD i umiarkowaną POChP, korzyści obejmowały zahamowanie progresji choroby, zmniejszenie śmiertelności, a także zmniejszenie częstości infekcji górnych dróg oddechowych. Terapia AAT wiązała się z niską częstością występowania ciężkich działań niepożądanych, nie odnotowano zgonów lub przypadków przeniesienia wirusa związanych z leczeniem.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Edgar 2017</p> <p>Celem opracowania była ocena terapii choroby płuc u pacjentów z AATD</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: niezależne opracowanie finansowane ze stypendium doktoranckiego, przy wsparciu Narodowego Instytutu Badań Zdrowotnych (NIHR) i <i>Health Education England</i> (HEE)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą ▪ <u>Interwencja</u>: jakiegokolwiek leczenia stosowane w ciężkim AATD ▪ <u>Komparator</u>: nie sprecyzowano ▪ <u>Populacja</u>: ciężki AATD ▪ <u>Rodzaj badania</u>: głównie RCT, ale też serie przypadków i badania obserwacyjne; oceniające ≥10 pacjentów w okresie >3 mies. (umożliwiło to włączenie najbardziej istotnych klinicznie badań) 	<p>Włączono 52 badania kliniczne, w tym 26 oceniające terapię AAT (Prolastin i Prolastin-C, Aralast, Zemaira, Trypsone, Respitin, i Glassia):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RCTs: Dirksen 1999, EXACTLE (Dirksen 2009), RAPID (Chapman 2015). ▪ 6 obserwacyjnych badań z grupą kontrolną: Stoller 2003, Vreim 1998, Seersholm 1997, Tonelli 2009, Wencker 2001, Barros-Tizón 2012 ▪ 5 RCTs porównujących różne dawkowanie i/lub leki różnych producentów: <i>Campos 2013</i> (60 vs 120 mg/kg/tydz. Prolastin-C), oraz <i>Stoller 2002</i> (Respitin), <i>Stocks 2006</i> (Zemaira), <i>Stocks 2010</i> (Prolastin-C), <i>Sandhaus 2014</i> (Glassia) vs 60 mg/kg/tydz. Prolastin – w badaniach wykazano równoważność farmakokinetyczną między porównywanymi produktami ▪ Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej: <i>Barker</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>SAEs</u>: 5/443 (1,1%) (<i>Wencker 1998</i>) ▪ <u>ciężkie AEs</u>: 63/720 (8,6%*) przypadki (<i>NHLBI</i>) <p>Metaanaliza wyników 3 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia roczna zmiana gęstości płuc: MD = 0,79 g/l/rok (95% CI: 0,29; 1,29), p = 0,002 ▪ Średnia roczna zmiana procenta należnej FEV1: MD = -0,56 p.p. (95% CI: -1,41; 0,29), p = 0,20 ▪ Standaryzowana średnia różnica w DLCO: MD = -0,11 (95% CI: -0,33; 0,11), p = 0,34 ▪ Średnia roczna zmiana częstości zaostrzeń choroby: MD = 0,29/rok (95% CI: 0,04; 0,54), p = 0,02 (<i>RAPID</i> i <i>EXACTLE</i>) ▪ Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ: MD = -0,83 (95% CI: -3,55; 1,89), p = 0,55 (<i>RAPID</i> i <i>EXACTLE</i>) <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poważne (<i>severe</i>) AEs: 9,5% (69/720 wlewów) 32 ▪ Całkowity odsetek śmiertelności wyniósł 18,1% (n = 204); istotnie większy u chorych nigdy nieotrzymujących terapii uzupełniającej (w porównaniu do chorych otrzymujących taką terapię czasami lub zawsze), przy należnej FEV1 <50% (p < 0,001). Chorzy otrzymujący terapię uzupełniającą, ze średnim FEV1 35%-49% wartości należnej, mieli mniejsze 	<p>Na podstawie przeprowadzonego przeglądu autorzy wnioskują, że dożylna terapia uzupełniająca spowalnia postęp rozedmy płuc określanej na podstawie gęstości płuc w TK. Potwierdza to zastosowanie takiej oceny jako surogatu i pokazuje, że terapia uzupełniająca pozostaje podstawową terapią specyficzną dla tej choroby. Brak jest wystarczających danych dotyczących innych metod leczenia AATD, w tym potencjalnych błędów w wyborze i raportowaniu badań klinicznych. Ponieważ terapia uzupełniająca jest kosztownym leczeniem, potrzebny jest pełny przegląd ekonomiczny, a dalsze prace nad optymalizacją doboru pacjentów do terapii mogą pomóc zracjonalizować leczenie AATD w Wielkiej Brytanii. Metody leczenia samego POChP mogą nie być tak skuteczne w przypadku AATD ze względu na istotne różnice w przebiegu choroby, a badania nad określonymi terapiami, takimi jak rehabilitacja oddechowa, muszą być odpowiednio dostosowane do tej grupy chorób.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		<p>1994, Schmidt 1988, Vidal 2010 – ocena tolerancji i bezpieczeństwa, Barker 1997, Wewers 1987, Weber 1987 (publikacja w języku niemieckim) – farmakokinetyka, Subramanian 2012 – zapalenie neutrofilowe płuc, Miravittles 1994 (publikacja w języku hiszpańskim), Schwaiblmair 1997, Wencker 1998 (publikacja w języku niemieckim) – długoterminowa ocena zmiany czynności płuc, Campos 2009, Campos 2009a – charakterystyki kliniczne.</p>	<p>tempo spadku FEV1 (-73,7±6,8 vs -93,2±8,9, p = 0,03) (Vreim 1998)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Istotna statystycznie różnica w rocznym spadku wartości FEV1 w grupie leczonej vs placebo: -53 (48–58) vs -75 (63–87) ml/rok, p = 0,02 (Seersholm 1997). Istotnie mniejszy spadek wartości FEV1 po rozpoczęciu terapii uzupełniającej: -34,3 ±29,7 vs 49,2 ±60,8 ml/rok, p = 0,019 (Wencker 2001). Większy spadek wartości FEV1 u nieleczonych pacjentów: 10,61±21,4 vs -36,96±12,1, ml/rok; p = 0,05 (Tonelli 2009). W badaniach wprowadzono stratyfikację ze wzgl. na początkową wartość FEV1. Chorzy z FEV1 <30% nie uzyskiwali korzyści z terapii uzupełniającej w kontekście spadku FEV1. Chorzy z FEV1 >65% w trakcie leczenia uzupełniającego uzyskiwali istotną redukcję tempa spadku FEV1 (-122,5 ±108,4 vs -48,9 ±54,9 ml/rok, p = 0,045 w Tonelli 2009; -108,7 ± 17,3 vs -29,2 ±15,29 ml/rok, p = 0,0006 w Wencker 2001). W badaniu Seersholm 1997 efekt leczenia był widoczny tylko u chorych z FEV1 >30% i <65% (-62 [57–67] vs -83 [70–96] ml/rok; p = 0,04). ▪ W Barros-Tizón 2012 odnotowano zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby (1,2±1,6 vs 1,0±2,2 przed vs po rozpoczęciu leczenia, p < 0,01); efekt bardziej widoczny u chorych z wcześniejszymi zaostrzeniami (2,0±1,6 vs 1,4±2,7, p < 0,01). 	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia uzupełniająca AAT była bezpieczna i dobrze tolerowana (1 AE związane z leczeniem spośród 555 dawek, <i>Vidal 2010</i>), 26 AEs prawdopodobnie związanych z leczeniem (<i>Barker 1994, Vidal 2010, Wewers 1987</i>), głównie objawy powszechnie obserwowane podczas wlewów innych produktów na bazie białka (<i>Wencker 1998</i>). Inne zgłaszane AEs (<i>Barker 1994, Subramanian 2012</i>): jedna rozległa reakcja skórna (<i>Subramanian 2012</i>), ból głowy i zwiększona duszność oraz leczenie szpitalne z powodu gorączki, niedociśnienia i hipoksemii (<i>Barker 1994</i>). Ogółem zmarło 61 z 2526 pacjentów, żaden zgon nie był związany z AAT (<i>Barker 1997, Schwaiblmair 1997, Wencker 1998</i>). Suplementacja AAT była dobrze tolerowana i uznana za bezpieczną również w małym badaniu porównującym dawki 60 mg/kg/tydz. Vs 240 mg/kg/mies. (<i>Miravittles 1994</i>). 	
<p>Gøtzsche 2016</p> <p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa AAT stosowanego w terapii uzupełniającej chorych z AATD.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o braku konfliktu interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą Interwencja: AAT <u>Komparator</u>: placebo lub brak leczenia <u>Populacja</u>: AATD, z lub bez POChP (z wyjątkiem noworodków) Rodzaj badania: RCT 	<p>Włączono 2 badania RCT (AAT vs PBO): <i>Dirksen 1999, EX-ACTLE (Dirksen 2009)</i>;</p> <p>Dodatkowo przedstawiono charakterystykę badania będącego w toku w momencie wykonywania przeglądu: <i>RAPID (NCT00261833)</i> – w raporcie uwzględniono wyniki końcowe</p>	<p>AAT vs PBO (wynik metaanalizy):</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>średnia zmiana FEV₁ [ml/rok]</u>: WMD = -19,92 (95% CI: -40,86; 1,02), p = 0,062 <u>średnia zmiana DL_{CO} [mmol/min/kPa]</u>: WMD = -0,06 (95% CI: -0,17; 0,05), p = 0,31 	<p>W świetle braku wyraźnych korzyści klinicznych, potwierdzonych w wyniku metaanaliz, uwzględniając koszty leczenia uzupełniającego, nie jest zalecane stosowanie AAT u chorych z wrodzonym niedoborem alfa-1-antytrypsyny.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Źródło finansowania:</u> The Nordic Cochrane Centre, Denmark.</p>		<p>badania opisane w publikacji <i>Chapman 2015</i>.</p>	<p>▪ <u>średnia zmiana gęstości tkanki płuc [g/l]:</u> WMD = 1,14 (95% CI: 0,14; 2,14), p = 0,026</p> <p>AAT vs PBO (<i>Dirksen 2009</i>)</p> <p>▪ <u>liczba zaostrzeń/rok:</u> 2,6 vs 2,2, p = 0,27</p> <p>▪ zmiana wyniku SGRQ [pkt.]: 1,5 vs 2,4, p = 0,70</p>	
<p>Kaplan 2010</p> <p>Przegląd systematyczny literatury na temat AATD i terapii uzupełniającej z użyciem AAT, a także przedstawienie rekomendacji dotyczących sposobu leczenia tej choroby.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> podano informacje o konflikcie interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny ▪ Interwencja: AAT ▪ <u>Komparator:</u> nie sprecyzowano ▪ Populacja: AATD ▪ <u>Rodzaj badania:</u> RCT, obserwacyjne <p>Autorzy przeglądu nie sprecyzowali kryteriów selekcji publikacji; w niniejszym raporcie kryteria te przyjęto na podstawie przedstawionych słów kluczowych w strategii wyszukiwania.</p>	<p>Włączono 6 badań klinicznych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 badania RCT (AAT vs PBO): <i>Dirksen 1999, EXACTLE</i> (<i>Dirksen 2009</i>); ▪ 4 badania obserwacyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ AAT: Wencker 2001; ○ AAT vs brak AAT: <i>Lieberman 2000, NHLBI</i> (<i>Vreim 1998</i>), <i>Seersholm 1997</i>. 	<p>AAT vs PBO</p> <p><i>Dirksen 1999:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gęstość tkanki płuc [g/l/rok]: -2,6 vs 1,5, p = 0,07 ▪ różnica pomiędzy grupami w ocenie zmian FEV₁ nieistotna statystycznie <p><i>EXATLE:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmniejszenie gęstości tkanki płuc było mniejsze w grupie AAT niż w grupie PBO, różnice nie były znamienne tylko w niektórych punktach czasowych okresu obserwacji (wartość p w zakresie 0,089-0,49) <p>AAT (<i>Wencker 1998</i>)</p> <p>Po vs przed rozpoczęciem leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia zmiana FEV₁ [ml/rok]: -34,2 vs 49,2, p = 0,019 ▪ %FEV₁ > 65%: zmniejszenie ubytku FEV₁ średnio o 73,6 ml/rok, p = 0,045 <p>AAT vs brak AAT</p> <p><i>NHLBI</i> (<i>Vreim 1998</i>):</p>	<p>Niedobór alfa-1-antytrypsyny jest spowodowanym wrodzoną mutacją genetyczną prowadzącą do przedwczesnej choroby płuc lub wątroby. Zastosowanie w odpowiednim momencie leczenia uzupełniającego z użyciem AAT może ograniczyć progresję objawów u osób chorych.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Marciniuk 2012</p> <p>Przegląd systematyczny oceniający terapię uzupełniającą w AATD, wytyczne praktyki klinicznej Kanadyjskiego Towarzystwa <i>Canadian Thoracic Society</i> (CTS)</p> <p>Konflikt interesów: podano informacje o konflikcie interesów.</p> <p>Źródło finansowania: badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny ▪ Interwencja: AAT ▪ Komparator: nie sprecyzowano ▪ Populacja: AATD z lub bez POChP, dorośli ▪ Rodzaj badania: metaanalizy RCTs, RCTs, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub badania obserwacyjne z ≥50 pacjentami 	<p>Włączono 6 badań: 2 RCTs: <i>Dirksen 1999, Dirksen 2009</i>; metaanaliza 2 badań RCT: <i>Stockley 2010</i>; metaanaliza 5 badań: <i>Chapman 2009</i>; badania rejestrowe bez randomizacji: <i>Seersholm 1997, Vreim 1998, Wencker 1998</i>; przegląd Cochrane: <i>Gøtzsche 2010</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia zmiana FEV₁ [ml/rok]: w populacji ogółem różnica pomiędzy grupami nieistotna statystycznie; ▪ %FEV₁ 35-49%: MD = 23, p = 0,03 ▪ analiza śmiertelności: zmniejszenie ryzyka zgonu o 36%, p = 0,02 ▪ Lieberman 2000: ▪ ≥ 2 infekcje płuc/rok: 18% vs 55%, p < 0,001 ▪ mediana liczby infekcji płuc/rok (grupa AAT): przed leczeniem: 3-5 vs w trakcie leczenia: 0-1, p < 0,001 <p><i>Seersholm 1997:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia zmiana FEV₁ [ml/rok]: -53 vs -75, MD = 22, p = 0,02 	<p>Brakuje wysokiej jakości dowodów i literatury naukowej w analizowanym temacie. AATD to choroba rzadka i potrzebne są dalsze badania, które odpowiedzą na ważne pytania kliniczne, zapewnią dalsze zrozumienie tematu i wytyczne kliniczne dotyczące ukierunkowanych badań w AATD i terapii uzupełniającej. Autorzy przeglądu są przekonani, że dodatkowe małe, opisowe badania dotyczące terapii uzupełniającej AAT nie dostarczą dalszych znaczących informacji lub wytycznych dotyczących skuteczności klinicznej. Istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia dużych RCTs, z długimi okresami obserwacji,</p>
			<p>Wyniki badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Średni (±SD) roczny spadek wartości FEV₁: 26,5±15,1 ml vs 25,2±22,0 ml, p = 0,96, grupa leczona vs placebo. Nie stwierdzono różnic w DLCO. W grupie otrzymującej terapię uzupełniającą zaobserwowano redukcję tempa utraty gęstości płuc widoczną w TK, w porównaniu do placebo: 1,5±0,41 vs 2,6±0,41 g/l/rok, p = 0,07 (<i>Dirksen 1999</i>). ▪ Ocena gęstości płuc w TK wykazała większą redukcję tempa spadku gęstości w grupie leczonej w porównaniu do placebo: MD = 0,857 [-0,065; 1,778]; p = 0,07). Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w utracie czynności płuc wg 	

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>pomiarów FEV1 i DLCO. Średnia roczna częstość zaostrzeń w grupie leczonej vs placebo: 2,55 vs 2,19, p = 0,265. Nie stwierdzono istotnych klinicznie i istotnych statystycznie różnic między grupami w zmianie wyniku kwestionariusza SGRQ: redukcja 1,48 vs 2,37, p = 0,695 (<i>Dirksen 2009</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza łączna (<i>pooled</i>) z dwóch badań RCT wykazała zachowanie gęstości płuc u pacjentów otrzymujących terapię uzupełniającą w porównaniu z badanymi, którzy jej nie otrzymali. Średnia zmiana gęstości płuc w grupie AAT vs placebo wyniosła: -4,082 vs -6,379 g/l, MD = 2,297 (95% CI: 0,669; 3,926), p = 0,006. Wartość FEV1 zmniejszyła się istotnie statystycznie i klinicznie w obu grupach (<i>Stockley 2010</i>). <p>Wyniki badań bez randomizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W dużym badaniu rejestrowym wykazano istotnie wyższe przeżycie u pacjentów z wyjściowym FEV1 <50% wartości należnej u pacjentów otrzymujących terapię uzupełniającą: risk ratio = 0,64 (95% CI: 0,43; 0,94), p = 0,02 (<i>Vreim 1998</i>). ▪ Ocena bezpieczeństwa terapii uzupełniającej nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia wątroby, HIV czy ciężkich chorób wirusowych, zdarzenia niepożądane są zazwyczaj łagodne i obejmują ból głowy, zawroty głowy, 	<p>oceniających istotne klinicznie punkty końcowe. Takie badanie powinno oceniać efektywność kliniczną oraz przeprowadzić szczegółową analizę kosztów leczenia terapii uzupełniającej AAT dodaną do standardowej opieki medycznej w porównaniu do standardowej opieki medycznej u pacjentów z POChP i AATD. Konieczne jest lepsze zrozumienie mechanizmów prowadzących do rozwoju rozedmy płuc i POChP u osób z AATD. Dodatkowych badań wymaga również kwestia wczesnego wykrywania i potencjalnego wczesnego zastosowania terapii uzupełniającej oraz lepsze zrozumienie częstości występowania AAT w wybranych populacjach. Biorąc pod uwagę znaczne obciążenie finansowe terapii uzupełniającej AAT, konieczne są dodatkowe prace celem zbadania bardziej opłacalnych sposobów opracowywania i dostarczania terapii. Aby poszerzyć wiedzę w tej dziedzinie konieczne są badania mające na celu odpowiedź na te pytania badawcze.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Chukowry 2019</p> <p>Przegląd systematyczny mający na celu przegląd cech klinicznych AATD i omówienie najnowszych opcji leczenia, w tym terapii uzupełniającej AAT, terapii genowej i komórek macierzystych, a także omówienie wpływu badań klinicznych na praktykę na świecie oraz omówienie problemów, z którymi borykają się naukowcy</p> <p>Konflikt interesów: podano informacje o konflikcie interesów.</p> <p>Źródło finansowania: badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny ▪ Interwencja: AAT ▪ Komparator: nie sprecyzowano ▪ Populacja: AATD ▪ Rodzaj badania: badania RCT i badania obserwacyjne, opracowania wtórne 	<p>Włączono 13 badań pierwotnych: <i>Wewers 1987, Seersholm 2015, Piitulainen 2003 (farmakokinetyka), Campos 2013, Seersholm 1997, Vreim 1998, Lieberman 2000, Stockley 2002, Dirksen 1999, Dirksen 2009, Chapman 2015 (RAPID) 74, McElvaney 2017 (RAPID-OLE), Rahaghi 2017</i></p> <p>i 4 opracowania wtórne: <i>Stockley 2010, Gøtzsche 2016 (przegląd Cochrane), Chapman 2018 (opracowanie wtórne), Crossley 2018 (opracowanie wtórne)</i></p>	<p>duszność, gorączkę i dreszcze. Oszacowana częstość AEs wynosi 0,02-0,03/pacjenta/miesiąc, co odpowiada 2 AEs co ≥ 5 lat. AEs są przyczyną zakończenia leczenia u 3% pacjentów.</p> <p>Wyniki oceniające dawkę AAT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Na podstawie prowadzonych badań ustalono dawkę AAT na 60 mg/kg na tydzień (<i>Wewers 1987, Seersholm 2015, Piitulainen 2003, Campos 2013</i>) <p>Wyniki badań obserwacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ U pacjentów z FEV1 31-65% wartości należytą terapią uzupełniająca spowolniła spadek wartości FEV1 o 21 ml/rok, $p = 0,04$ (<i>Seersholm 1997</i>), w największym badaniu obserwacyjnym prowadzonym na podstawie rejestru NHLBI (<i>Vreim 1998</i>) potwierdzono wyniki uzyskane w <i>Seersholm 1997</i>. Terapią uzupełniająca wiązała się również ze zmniejszoną częstością infekcji płuc (<i>Lieberman 2000</i>) i zmniejszeniem poziomu leukotrientów B4 potwierdzając przeciwpalny efekt terapii, czyli jego skuteczność (<i>Stockley 2002</i>). <p>Wyniki badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W badaniach RCT <i>Dirksen 1999</i> i <i>Dirksen 2009 (EXACTLE)</i> po raz pierwszy użyto TK do oceny progresji AATD; badania wykazały trend wskazujący na korzyść terapii uzupełniającej AAT, jednak nie miały wystarczającej mocy (za małą liczebność) by wykazać efekt istotny statystycznie. 	<p>Ostatnie randomizowane badania kliniczne wykazały, że dożylna terapia uzupełniająca AAT spowalnia postęp choroby płuc. Jednak potrzeba więcej badań, aby zidentyfikować optymalny schemat podawania AAT, aby zatrzymać postęp choroby, a także inne skuteczne metody leczenia, które można stosować w połączeniu z terapią uzupełniająca lub zamiast niej.</p> <p>AATD jest chorobą rozpoznawaną głównie u osób rasy kaukaskiej, która wiąże się z chorobami płuc (głównie rozedmą) w około 75% przypadków, a marskość wątroby w znacznie mniejszym odsetku (do 20%). Progresję choroby płuc wynikającej z AATD można spowolnić stosując suplementację AAT, ale nie zatrzymuje to progresji u wszystkich pacjentów i dalsze badania mające na celu optymalizację terapii uzupełniającej lub przyjęcie innych metod leczenia w połączeniu z lub zamiast tego trwają.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>W badaniu <i>EXACTLE</i> wykazano również korzyść z terapii AAT w postaci zmniejszenia nasilenia zaostrzeń choroby. Wykazano również, że ocena densytometrii w TK jest bardziej wiarygodnym sposobem oceny rozedmy płuc niż FEV1. Analiza łączna wyników tych badań (<i>Stockley 2010</i>) wykazała istotny statystycznie wpływ terapii AAT na zmniejszenie tempa utraty tkanki płuc.</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu RCT <i>RAPID</i> po raz pierwszy wykazano istotny statystycznie efekt terapii AAT w porównaniu do placebo w zmniejszaniu tempa utraty tkanki płuc w TK: -1,45 g/l/rok vs -2,19 g/l/rok, MD = 0,74 g/l/rok (95% CI: 0,06; 1,42), p = 0,03. W łącznej analizie badania <i>RAPID</i> i <i>RAPID-OLE</i> wykazano mniejszą utratę gęstości płuc u osób leczonych AAT w porównaniu do placebo. 	
<p><i>Heresi 2008</i></p> <p>Przegląd systematyczny oceniający rolę terapii uzupełniającej z użyciem AAT jako swoistego leczenia rozedmy płuc spowodowanej niedoborem α-1 antytrypsyny (AATD)</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie podano informacji o źródłach finansowania przeglądu</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny Interwencja: AAT <u>Komparator</u>: nie sprecyzowano Populacja: AATD <u>Rodzaj badania</u>: badania RCT i badania bez randomizacji 	<p>Włączono 7 badań: 1 RCT: <i>Dirksen 1999</i>; 4 badania obserwacyjne: <i>Seersholm 1997</i>, <i>Vreim 1998</i>, <i>Lieberman 2000</i>, <i>Wencker 2001</i> 2 badania opisowe: <i>Gottlieb 2000</i>, <i>Stockley 2002</i> – nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszego raportu</p>	<p>Wyniki badania RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> Utrata tkanki płuc w grupie placebo wyniosła 2,6 g/l/rok a w grupie AAT 1,5 g/l/rok, p = 0,07 Spadek wartości FEV1 w grupie AAT wyniósł 59 ml/rok a w placebo 79 ml/rok, p = 0,25 <p>Wyniki badań obserwacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z FEV1 31-65% wartości należnej terapia uzupełniająca spowolniła spadek wartości FEV1 o 21 ml/rok, p = 0,04 (<i>Seersholm 1997</i>) 	<p>Wykazano, że terapia wspomagająca podnosi poziom antyproteazy w surowicy i płynie wyścielającym nabłonek powyżej wartości „progu ochronnego”. Dowody sugerują, że takie podejście spowalnia pogarszanie się czynności płuc, może zmniejszyć częstość infekcji, może zwiększyć przeżywalność i jest dobrze tolerowane. Kwestią dyskusyjną pozostaje opłacalność tej terapii.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ U pacjentów z FEV1 35-49% wartości należynej terapia uzupełniająca spowodowała spadek wartości FEV1 o 27 ml/rok, $p = 0,03$; w całej ocenianej populacji stosunek ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących terapię uzupełniającą w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących takiej terapii wyniósł 0,64, $p = 0,02$ (<i>Vreim 1998</i>) ▪ Liczba infekcji płuc na rok zmniejszyła się z 3-5 przed wprowadzeniem terapii uzupełniającej do 0-1 w trakcie terapii uzupełniającej (<i>Lieberman 2000</i>) ▪ Tempo spadku wartości FEV1 przed i po rozpoczęciu terapii uzupełniającej wyniosło odpowiednio 49,2 i 34,2 ml/rok, $p = 0,019$ (<i>Wencker 2001</i>) <p>Wyniki badań opisowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia uzupełniająca nie zmniejsza częstości degradacji elastyny (<i>Gottlieb 2000</i>) ▪ Terapia uzupełniająca redukuje ilość leukotrienów B4 w płwocinie (<i>Stockley 2002</i>) 	
<p>Kueppers 2011</p> <p>Opisowy przegląd narracyjny oceniający terapię uzupełniającą w AATD</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: podano informacje o konflikcie interesów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny ▪ Interwencja: AAT ▪ <u>Komparator</u>: nie sprecyzowano ▪ Populacja: AATD ▪ <u>Rodzaj badania</u>: badania RCT i badania bez randomizacji 	<p>Włączone badania oceniające efektywność terapii:</p> <p><i>Vreim 1998, Dirksen 1999, Dirksen 2009, Seersholm 1997, Chapman 2009, Wencker 2001, Lieberman 2000, Stockley 2002</i></p>	<p>Wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ U pacjentów z FEV1 35-49% wartości należynej stwierdzono mniejsze tempo spadku FEV1 podczas leczenia AAT (66 ml/rok) w porównaniu do braku leczenia (93 ml/rok); zmniejszone ryzyko zgonu u pacjentów leczonych AAT (risk ratio 0,64) (<i>Vreim 1998</i>) 	<p>Dostęp dowodów klinicznych na skuteczność terapii uzupełniającej AAT zwiększa się, ale potrzebne są dalsze badania RCT. Dalsze badania wymagają oceny wpływu takich czynników jak dawka, czas trwania i schemat leczenia, wiek, płeć, istniejąca wcześniej alergia i reakcja na leki rozszerzające oskrzela. Terapia</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka badania	Wyniki wyszukiwania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Źródło finansowania: przegląd był finansowany przez CSL Behring</p>			<ul style="list-style-type: none"> ▪ AAT vs placebo: brak różnic w tempie spadku FEV1; w ocenie densytometrycznej w TK wykazano mniejszą roczną utratę tkanki płuc podczas leczenia AAT (1,5 vs 2,6 g/l/rok, p = 0,07) (<i>Dirksen 1999</i>) ▪ AAT vs placebo: w jednej z czterech analiz, w ocenie densytometrycznej w TK wykazano mniejszą roczną utratę tkanki płuc podczas leczenia AAT (2,65 vs 4,12 g/l, p = 0,049) (<i>Dirksen 2009</i>) ▪ Mniejszy spadek wartości FEV1 podczas leczenia AAT (53 ml/rok) vs brak leczenia (75 ml/rok); efekt istotny statystycznie u pacjentów z FEV1 31-65% wartości należnej (<i>Seersholm 1997</i>) ▪ Mniejszy spadek wartości FEV1 podczas leczenia AAT (33,7 ml/rok [95% CI: 6,2; 61,3]) vs brak leczenia (63,6 ml/rok [95% CI: 40,3; 86,9]) (<i>Chapman 2009</i>) ▪ Mniejszy spadek wartości FEV1 po leczeniu AAT (34 ml/rok) vs przed leczeniem (49 ml/rok); u pacjentów z początkowym FEV1 >65% AAT zmniejszyło spadek o 74 ml/rok (<i>Wencker 2001</i>) ▪ Liczba infekcji płuc na rok zmniejszyła się z 3-5 przed wprowadzeniem terapii uzupełniającej do 0-1 w trakcie terapii uzupełniającej (<i>Lieberman 2000</i>) ▪ Terapia uzupełniająca redukuje ilość leukotrienów B4 w płwocinie z 13,5 nM na początku badania do 8,6 nM w trakcie leczenia AAT (<i>Stockley 2002</i>) 	<p>uzupełniająca AAT ogółem jest dobrze tolerowana i możliwe jest długotrwałe leczenie pacjentów z ciężkim AATD i rozedmą płuc. .</p>

-
- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
 - ^ w każdej z metaanaliz uwzględniono badanie *Wenker 2001* dotyczące porównania AAT vs brak AAT u tych samych pacjentów, w niniejszym raporcie opisane jako badanie bez grupy kontrolnej; ponadto nie przedstawiono wyników metaanalizy dla populacji ogółem, gdyż uwzględniała ona badania obserwacyjne i RCT (przedstawiono wyłącznie wyniki z badania RCT);
 - ^^ badanie nieuwzględnione w niniejszym raporcie – opis 14 chorych, którzy uczestniczyli w większym badaniu kohortowym włączonym do analizy: *NHLBI*;
 - # w raporcie uwzględniono wyniki końcowe badania opisane w publikacji *Chapman 2015*;
 - IS istotne statystycznie;
 - NS nieistotne statystycznie;
- Tonelli 2010* - Tonelli AR, Brantly ML. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: Advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4(5):289-312.

W przeglądzie *Edgar 2017* dane z włączonych badań RCT (*Dirksen 1999*, *EXACTLE* i *RAPID*) umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy (nie stwierdzono istotnej heterogeniczności danych). Oszacowana roczna utrata gęstości tkanki płuc była mniejsza u chorych leczonych terapią uzupełniającą AAT w porównaniu do placebo, WMD = 0,79 g/l/rok (95% CI: 0,29; 1,29), $p = 0,002$, wskazując na wolniejsze tempo progresji rozedmy. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w rocznym ubytku wartości należnej FEV₁, WMD = 0,56 p.p. (95% CI: 1,14; 0,29), $p = 0,20$. W przypadku DLCO różnica również była niewielka i nieistotna statystycznie, WMD = -0,11 (95% CI: -0,33; 0,11), $p = 0,34$. Odnotowano niewielkie, ale istotne statystycznie zwiększenie średniej rocznej częstości zaostrzeń choroby w czasie leczenia AAT, w porównaniu do placebo, WMD = 0,29/rok (95% CI: 0,02; 0,54), $p = 0,02$ (metaanaliza *EXACTLE* i *RAPID*). W przypadku oceny stanu zdrowia stwierdzono małą i nieistotną statystycznie zmianę wyniku kwestionariusza SGRQ wskazującą na pogorszenie w grupie placebo, WMD = 0,83 (95% CI: -3,55; 1,89), $p = 0,55$ (metaanaliza *EXACTLE* i *RAPID*). Dane dotyczące śmiertelności dostępne były tylko w badaniu *RAPID* – odnotowano jeden zgon w grupie leczonej AAT i 3 w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane (związane z leczeniem lub nie) były podobne w badaniach *EXACTLE* i *RAPID*, w *Dirksen 1999* nie przedstawiono danych na ten temat. W przeglądzie *Edgar 2017* włączono sześć kontrolowanych badań obserwacyjnych oceniających łącznie 2610 pacjentów. AEi i przyczyny rozpoczęcia/zakończenia terapii odnaleziono w jednym rejestrze NHLBI (*Stoller 2003*) – poważne (*severe*) zdarzenia wystąpiły z częstością 9,5% (69/720 wlewów). W największym badaniu obserwacyjnym (*Vreim 1998*), analizującym dane 1129 pacjentów z amerykańskiego rejestru, całkowity odsetek śmiertelności wyniósł 18,1% ($n = 204$). Odsetek był istotnie większy u chorych nigdy nieotrzymujących terapii uzupełniającej (w porównaniu do chorych otrzymujących taką terapię czasami lub zawsze), przy należnej FEV₁ <50% ($p < 0,001$). Chorzy ze średnim FEV₁ 35%-49% wartości należnej, otrzymujący terapię uzupełniającą, mieli mniejsze tempo spadku wartości FEV₁ ($-73,7 \pm 6,8$ vs $-93,2 \pm 8,9$, $p = 0,03$). W trzech badaniach oceniano wpływ terapii AAT na spadek wartości FEV₁. W badaniu *Seersholm 1997* odnotowano istotną statystycznie różnicę w rocznym spadku wartości FEV₁ w grupie leczonej vs placebo: -53 ml/rok (48–58) vs -75 ml/rok (63–87), $p = 0,02$. W badaniu *Wencker 2001* odnotowano istotnie mniejszy spadek wartości FEV₁ po rozpoczęciu terapii uzupełniającej: $-34,3 \pm 29,7$ vs $49,2 \pm 60,8$ ml/rok, $p = 0,019$. Również w badaniu *Tonelli 2009* zaobserwowano większy spadek wartości FEV₁ u nieleczonych pacjentów: $10,61 \pm 21,4$ vs $-36,96 \pm 12,1$, ml/rok, $p = 0,05$. W badaniach wprowadzono stratyfikację ze względu na początkową wartość FEV₁. Chorzy z FEV₁ < 30% nie uzyskiwali korzyści z terapii uzupełniającej w kontekście spadku FEV₁. Chorzy z FEV₁ > 65% w trakcie leczenia uzupełniającego uzyskiwali istotną redukcję tempa spadku FEV₁ ($-122,5 \pm 108,4$ vs $-48,9 \pm 54,9$ ml/rok, $p = 0,045$ w *Tonelli 2009*; $-108,7 \pm 17,3$ vs $-29,2 \pm 15,29$ ml/rok, $p = 0,0006$ w

Wencker 2001). W badaniu *Seersholm 1997* efekt leczenia był widoczny tylko u chorych z FEV₁ >30% i <65% (-62 [57–67] vs -83 [70–96] ml/rok; p = 0,04). W retrospektywnym przeglądzie rejestru medycznego (*Barros-Tizón 2012*) oceniano wpływ terapii uzupełniającej na częstość zaostrzeń u 127 pacjentów – 75 pacjentów miało przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie 18 miesięcy okresu obserwacji. W badaniu tym odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby ($1,2 \pm 1,6$ vs $1,0 \pm 2,2$ przed vs po rozpoczęciu leczenia, p < 0,01). Efekt bardziej widoczny u chorych z wcześniejszymi zaostrzeniami ($2,0 \pm 1,6$ vs $1,4 \pm 2,7$, p < 0,01). W badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wykazano, że terapia uzupełniająca AAT była bezpieczna i dobrze tolerowana. W badaniu *Vidal 2010* odnotowano 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem spośród 555 dawek, 26 AEs prawdopodobnie (*probably/possibly related*) związanych z leczeniem (*Barker 1994, Vidal 2010, Wewers 1987*). Głównie raportowano objawy powszechnie obserwowane podczas wlewów innych produktów na bazie białka (*Wencker 1998*). Inne zgłaszane AEs (*Barker 1994, Subramanian 2012*): jedna rozległa reakcja skórna (*Subramanian 2012*), ból głowy i zwiększona duszność oraz leczenie szpitalne z powodu gorączki, niedociśnienia i hipoksemii (*Barker 1994*). Ogółem zmarło 61 z 2526 pacjentów, żaden zgon nie był związany z AAT (*Barker 1997, Schwaiblmair 1997, Wencker 1998*). Suplementacja AAT była dobrze tolerowana i uznana za bezpieczną również w małym badaniu porównującym dawkowanie 60 mg/kg/tydz. vs 240 mg/kg/miesiąc (*Miravittles 1994*).

Kolejnym przeglądem systematycznym z metaanalizą była publikacja *Gøtzsche 2016* stanowiąca najnowszą aktualizację przeglądów Cochrane z 2009 i 2010 roku. W przeglądzie *Gøtzsche 2016* przeprowadzona metaanaliza dwóch badań RCT (*Dirksen 1999, EXACTLE*) potwierdziła istotny statystycznie wpływ terapii AAT w porównaniu do placebo na zmniejszenie ubytku gęstości tkanki płuc, WMD = 1,14 (95% CI: 0,14; 2,14), p = 0,026, u chorych stosujących ten lek odnotowano także trend w kierunku zahamowania progresji choroby w kontekście ubytku wartości FEV₁, ale wynik zbliżał się granicy istotności, WMD = -19,92 (95% CI: -40,86; 1,02), p = 0,062.

W najnowszym z uwzględnionych przeglądów systematycznych, *Brantly 2019*, wykonano ponowną ocenę dowodów klinicznych dotyczących skuteczności stosowania egzogennej terapii AAT w leczeniu pacjentów z rozedmą płuc związaną z ciężkim AATD oraz w innych zastosowaniach (aktualizacja opracowania wtórnego *Tonelli 2010*). W analizie zbiorczej dwóch badań RCT – *Dirksen 1999* i *EXACTLE* (*Stockley 2010*) wykazano istotnie mniejszy spadek gęstości płuc u pacjentów leczonych AAT w porównaniu do placebo: -4,082 g/l vs -6,379 g/l, MD = 2,297 (95% CI: 0,669; 3,926), p = 0,006. W badaniu *RAPID* wykazano istotne zmniejszenie tempa progresji rozedmy płuc na podstawie oceny densytometrii w TLC u

chorych otrzymujących AAT w porównaniu do placebo o 0,74 g/l/rok (95% CI: 0,06; 1,42), $p = 0,03$. W badaniu *Dirksen 1999* roczna utrata tkanki płucnej w ocenie TK wyniosła 1,5 g/l/rok w grupie AAT vs 2,6 g/l/rok w placebo, $p = 0,07$ – badanie nie miało wystarczającej mocy do wykrycia istotnej statystycznie różnicy we wpływie leczenia na ten punkt końcowy. W analizie zbiorczej dwóch badań RCT – *Dirksen 1999* i *EXACTLE (Stockley 2010)* wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AAT: -1,73 g/l/rok vs 2,74 g/l/rok, $p = 0,006$. Opisywane badania nie miały wystarczającej mocy do pełnej oceny wpływu terapii AAT na QoL (za pomocą kwestionariusza SGRQ), nie wykazano istotnych różnic wobec placebo (*Dirksen 2009, RAPID, RAPID-OLE*). W uwzględnionych badaniach obserwacyjnych wykazano wpływ terapii AAT na poprawę przeżycia podczas leczenia uzupełniającego – dane z rejestru ADAPT wskazują na korzystny wpływ leczenia na przeżycie, śmiertelność była istotnie statystycznie niższa u chorych otrzymujących AAT w porównaniu do osób nieleczonych, efekt obserwowany u pacjentów z FEV₁ <50%, <30% i <20% wartości należnej. Ekstrapolacyjna analiza post-hoc do badania *RAPID* wykazała, że leczenie AAT może opóźnić pogorszenie czynności płuc i zgon o 5,6 lat. W badaniach obserwacyjnych i rejestrowych wykazano korzystany wpływ leczenia uzupełniającego na FEV₁. W badaniach RCT ze względu na mniejsze liczebności i krótszy okres obserwacji nie wykazano istotnego statystycznie efektu. W badaniu *Barros-Tizón 2012* stwierdzono istotną redukcję wszystkich zaostrzeń $p < 0,05$ i ciężkich zaostrzeń $p < 0,01$. Terapia AAT ma istotne właściwości przeciwzapalne i może mieć większy wpływ na nasilenie zaostrzeń niż na ich częstotliwość, w badaniu *EXACTLE* raportowano poprawę nasilenia zaostrzeń po leczeniu AAT. Jednak nie ma wystarczających dowodów i wpływ leczenia AAT na zaostrzenia w AATD musi być zbadany i potwierdzony w badaniach klinicznych.

W pozostałych przeglądach prezentowane dane z badania RCT *Dirksen 1999* wskazywały na brak znamienych różnic pomiędzy grupami w przypadku obu tych punktów końcowych. Efekt kliniczny leczenia uzupełniającego potwierdzono w badaniach obserwacyjnych, przy czym dotyczył on głównie chorych z wyjściową wartością należną FEV₁ w zakresie 30-65%, w przypadku których w wyniku metaanalizy wykazano, iż w sposób znamienny w porównaniu do naturalnego przebiegu choroby, ogranicza ubytek FEV₁, WMD = 17,9 (95% CI: 9,6; 26,1) ml/rok (*Chapman 2009*); podobne wnioskowanie przedstawiono na podstawie wyników badania *NHLBI* w odniesieniu do pacjentów z %FEV₁ w zakresie 35-49% (*Chen 2007, Kaplan 2010*). W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej terapia AAT przyczyniała się również do istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu, RR = 0,64 (95% CI: 0,43; 0,94), $p = 0,02$ (*Chen 2007, Kaplan 2010*), a dodatkową korzyścią obserwowaną u pacjentów stosujących terapię tym lekiem w porównaniu do chorych, którzy jej nie stosowali, było znamienne zmniejszenie częstości występowania infekcji płuc (*Kaplan 2010*).

Terapia uzupełniająca odznaczała się dobrym profilem bezpieczeństwa, choć dane na ten temat dotyczyły rzeczywistych warunków klinicznych jej stosowania w dwóch badaniach obserwacyjnych (*Wencker 1998* i *NHLBI*) i przedstawiono je tylko w jednym przeglądzie systematycznym, *Chen 2007*. Działania niepożądane raportowano u 14,7% chorych, a poważne działania niepożądane jedynie u 1,1% pacjentów. Z kolei częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 8,6% (w przeliczeniu na liczbę wszystkich działań niepożądanych). Nie odnotowano zgonów lub przypadków przeniesienia wirusa związanych z leczeniem AAT prowadzonym w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej (*Chen 2007*).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 22 listopada 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 4269 trafień: 1462 w Pubmed, 2549 w Embase oraz 258 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 1202 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 3067 pozycje, spośród których 3003 wykluczono na tym etapie – 167 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 548 było doniesieniami konferencyjnymi, a 773 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 967 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 17 oceniało niewłaściwą interwencję, a 531 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 64 publikacje, spośród których 45 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 13 rekordów przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, 2 były opracowaniami wtórnymi, w 5 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, a w 7 przedstawiono porównanie z komparatorami nie uwzględnionymi w niniejszej analizie. Ponadto 18 publikacji wykluczono z uwagi prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono ostatecznie 19 publikacji, zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, które opisywały następujące badania:

- Badania z randomizacją porównujące preparaty alfa-1 antytrypsyny z placebo: *RAPID* (publikacja *Chapman 2015*) wraz z jego fazą wydłużoną *RAPID-OLE* (publikacja *McElvaney 2017*), *Dirksen 1999*, *EXACTLE* (publikacje *Dirksen 2009* oraz *Parr 2009*), dodatkowo uwzględniono publikacje prezentujące dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa dla alternatywnego dawkowania leku w badaniu *RAPID/RAPID-OLE* (publikacja *Greulich 2018*), oraz publikację prezentującą łączną analizę badań *Dirksen 1999* oraz *EXACTLE* (*Stockley 2010*);
- Badanie z randomizacją porównujące preparat Respreeza z preparatem Prolastin: *Stocks 2006*;
- 7 badań obserwacyjnych, pro- lub retrospektywnych, obejmujących co najmniej 25 pacjentów leczonych AAT w rzeczywistej praktyce klinicznej, w tym:
 - 5 badań obserwacyjnych oceniających praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie kohort pacjentów leczonych i nieleczonych: *Schouten 2021* (rejestr AIR) i *Stockley 2007*

(publikacja opisująca metodykę tego rejestru), *Rahaghi 2020* (rejestr NHLBI), *Tonelli 2009*, *Vreim 1998* (rejestr NHLBI) i *Seersholm 1997*; z uwagi na uwzględnienie 2 badań opartych na rejestrze NHLBI do analizy włączono dodatkowo 3 publikacje opisujące metodykę tego rejestru oraz wyjściową charakterystykę badanej kohorty (*Stoller 2003*, *McElvaney 1997*, *Schluchter 1994*);

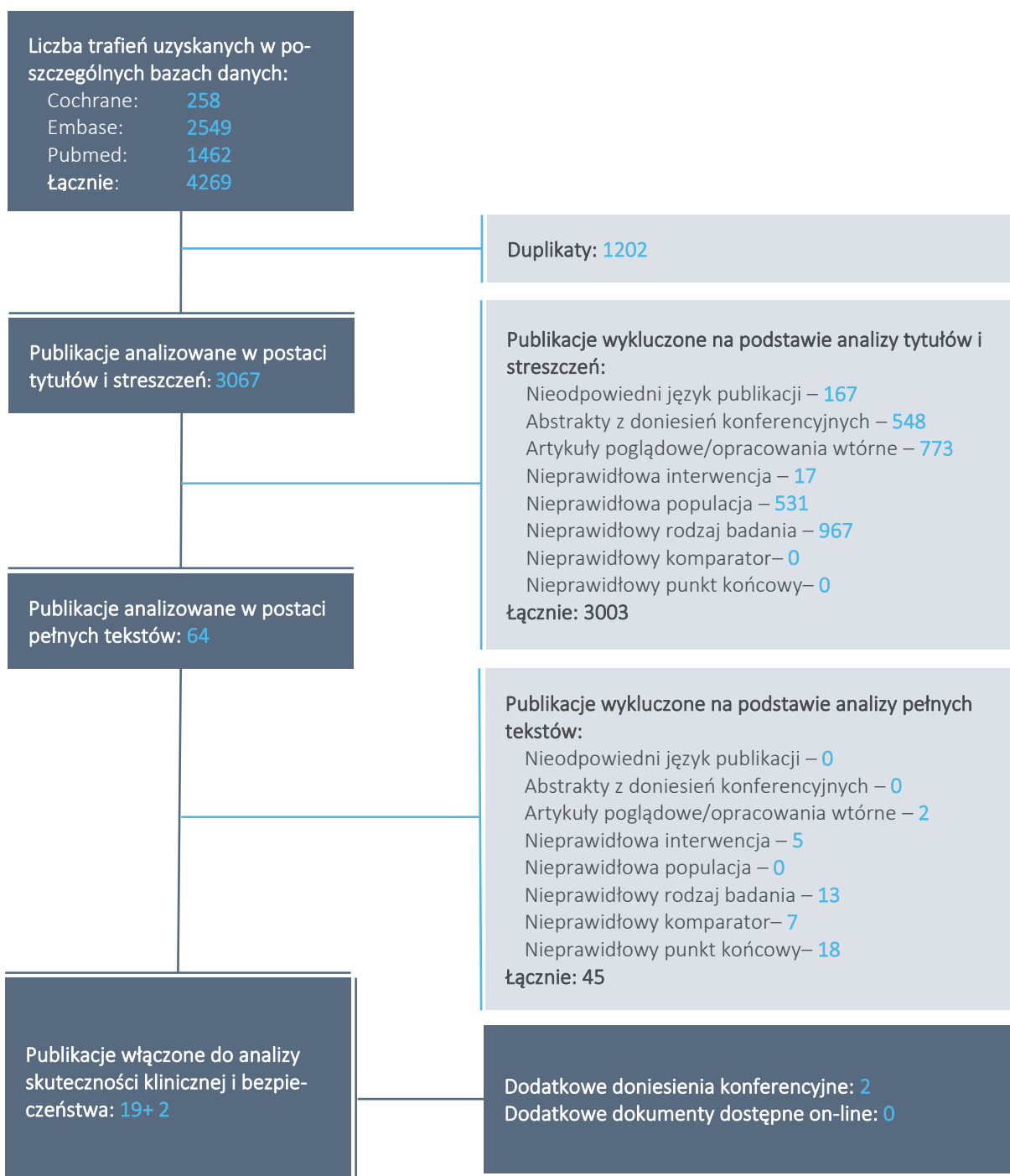
- o 2 badania obserwacyjne oceniające praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie danych z dwóch okresów – przed i po rozpoczęciu leczenia AAT (badania typu *pre/post*): *Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001*.

Nie odnaleziono żadnego badania spełniającego kryteria do oceny bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych (w żadnym ze zidentyfikowanych badań obserwacyjnych nie stosowano produktu leczniczego Zemaira/Respreeza) – wyłącznie, u większości pacjentów ani w wyodrębnionej subpopulacji.

Dodatkowo włączono dwa doniesienia konferencyjne do badania *RAPID* – *Ficker 2019* (eksplorujący wpływ wieku na skuteczność leczenia) oraz *Chapman 2019* (oceniający zależność pomiędzy wyjściową gęstością płuc a tempem rocznej utraty gęstości płuc).

Proces wyszukiwania podsumowano na diagramie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Ludzka alfa₁-antytrypsyna vs placebo – badania z randomizacją

Zidentyfikowano 1 badanie z randomizacją, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo produktu Respreeza® (Zemaira) w docelowej populacji chorych. Ponieważ jednak ocenianą interwencję stanowi leczenie warunkowanego genetycznie niedoboru głównego inhibitora proteinaz serynowych w organizmie, polegające na uzupełnianiu go za pomocą dożylnych wlewów pozyskiwanej z ludzkiego osocza alfa₁-antytrypsyny, oraz biorąc pod uwagę, że jednostka chorobowa należy do grona rzadkich, a przyspieszona progresja utraty tkanki płucnej jest dyskretna i obejmuje okres całego życia, oceny efektywności klinicznej nie ograniczono jedynie do konkretnego produktu osoczopochodnego, ale rozszerzono na wszystkie dostępne preparaty ludzkiej alfa₁-antytrypsyny, by maksymalnie wykorzystać dostępne dowody kliniczne. W następnych rozdziałach przedstawiono także badania porównujące bezpośrednio oceniany produkt z innymi dostępnymi na rynku.

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 3 badania z randomizacją, oceniające ogólnie skuteczność i bezpieczeństwo alfa₁-antytrypsyny (AAT) w populacji chorych z wrodzonym niedoborem tego inhibitora w porównaniu do placebo (PBO). Największe odnalezione badanie *RAPID* (publikacja *Chapman 2015*, doniesienia konferencyjne *Ficker 2019* – eksplorujący wpływ wieku na skuteczność leczenia oraz *Chapman 2019* – oceniający zależność pomiędzy wyjściową gęstością płuc a tempem rocznej utraty gęstości płuc) oraz jego otwarta faza wydłużona *RAPID-OLE* (publikacja *McElvaney 2017*) dotyczyło oceny preparatu Respreeza® (Zemaira), w pozostałych dwóch podawano inne produkty – Prolastin® (*EXACTLE*, publikacje *Dirksen 2009* i *Parr 2009*) i Alfalastin® (*Dirksen 1999*).

Dodatkowo, uwzględniono również dane z publikacji *Stockley 2010*, prezentującej wyniki połączonej analizy badań *EXACTLE* oraz *Dirksen 1999* (na podstawie surowych danych dla pacjentów obu badań), oraz publikację *Greulich 2018*, prezentującą porównanie standardowego schematu leczenia AAT (60 mg/kg masy ciała co tydzień) z alternatywnym (wyższa dawka 120 mg/kg co 2 tygodnie). Szczegóły dotyczące metodyki analizowanych badań zawiera poniższa tabela.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności AAT vs PBO; badania *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Produkt: Respreeza (alfa1-antytrypsyna)								
<i>RAPID (Chapman 2015)</i>	hipoteza superiority	IIA/5 (R2; B2; W1)	24 miesiące	tak^^	93 vs 87	mITT‡ – ocena na podstawie skanów TK; ITT – pozostałe punkty końcowe	28 ośrodków w 13 krajach	CSL Behring
<i>RAPID-OLE (McElvaney 2017)</i>	-	-	24 miesiące^	-	76 vs 64####	ITT	22 ośrodki	
Produkt: Prolastin lub Alfalastin (alfa1-antytrypsyna)								
<i>Dirksen 1999</i>	hipoteza superiority	IIA/4 (R2; B1; W1)	≥ 3 lata (badanie nie zakończono po 5 latach)*	tak**	28 vs 28	mITT## – analiza skuteczności i bezpieczeństwa	2 (Dania, Holandia)	kilku***
<i>EXACTLE (Dirksen 2009, Parr 2009)</i>	hipoteza superiority	IIA/5 (R2; B2; W1)	24 miesiące + faza wydłużona: 6 miesięcy†	nie††	38 vs 39	mITT# – ocena na podstawie skanów TK; ITT – pozostałe punkty końcowe	3 (Dania, UK, Szwecja)	Talecris Biotherapeutics, Inc.

^ włączenie: 1 marca 2006 do 3 listopada 2010;

^^ wielkość próby oszacowano na podstawie wcześniejszego badania; przy założeniu 25% utraty chorych, oszacowano, że populacja 180 chorych losowo przydzielonych równo do dwóch grup wystarczy, by z mocą statystyczną $\geq 80\%$ wykryć różnice w zmianie gęstości płuc pomiędzy tymi grupami, zakładając poziom istotności $p < 0,05$ (test dwustronny);

* włączenie: 26 chorych w latach 1991-1995 z rejestru *The Danish Alpha1-Antitrypsin Deficiency Registry*, i 32 chorych w latach 1993-1997 z podobnego rejestru *Dutch Registry*;

** wielkość próby oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych dotyczących czynności płuc dla danych od pacjentów z genotypem PI*ZZ w UK i Danii; przy założeniu przynajmniej 50% efektu terapeutycznego w 3-letnim okresie obserwacji (codzienny pomiar FEV₁), oszacowano, że populacja 50 chorych umożliwi wykazanie istotnego wpływu terapii AAT na wartość należytą FEV₁;

*** *The Danish State Serum Institute, Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, The National Danish Research Council for Public Health, The Danish Lung Foundation, and The Netherlands Asthma Foundation* N.A.F. 93.21.;

† opcjonalnie;

†† było to badanie eksploracyjne (*exploratory study*); ze względów praktycznych nie wykonano oceny mocy badania, dzięki czemu możliwa była ocena korzyści w trakcie terapii AAT dla jakiegokolwiek punktu końcowego;

‡ populacja ITT z wykluczeniem chorych bez dostępnych pomiarów gęstości płuc;

populacja ITT z wykluczeniem chorych z < 2 poprawnymi skanami (początkowym i z okresu ≥ 12 miesięcy obserwacji);

w badaniu wzięło łącznie udział 58 pacjentów, jednak zaznaczono, że 2 chorych zostało usuniętych z analizy z powodu podjęcia nałogu palenia – dane w skazują, że obliczenia wykonywano dla wszystkich pozostałych 56 chorych;

w fazie *RAPID-OLE* wzięło udział 140 chorych uczestniczących w badaniu *RAPID*; wśród tych chorych wyróżniono pacjentów otrzymujących ATT już w fazie podstawowej badania (ESG, ang. *early-start group*) oraz chorych rozpoczynających leczenie AAT później, dopiero w fazie rozszerzonej (chorzy otrzymujący placebo w fazie podstawowej, DSG z ang. *delayed-start group*).

Celem badania *RAPID* była ocena wpływu dożylnego podawania AAT na gęstość tkanki płuc mierzonej w obrazie tomografii komputerowej (TK) u pacjentów z rozedmą płuc wynikającą z ciężkiego niedoboru α -1-antytrypsyny. W fazie podstawowej (RCT) badania oceniano hipotezę wyższości (*superiority*) AAT nad PBO w zmniejszaniu utraty gęstości tkanki płuc, natomiast w fazie rozszerzonej, (*OLE*, ang. *open-label extension*) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo AAT w stosowaniu długoterminowym, bez

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

zaślepienia (do tej fazy badania mogli przystąpić zarówno pacjenci z grupy AAT jak i PBO). Pacjenci, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie AAT w fazie RCT, i w związku z czym otrzymywali leczenie AAT łącznie przez 4 lata (do końca fazy rozszerzonej), stanowili grupę rozpoczynającą leczenie wcześniej (oznaczaną jako ESG, *early-start group*), natomiast chorzy przydzieleni w fazie RCT w wyniku randomizacji do grupy placebo (otrzymywali leczenie łącznie przez 2 lata do końca fazy rozszerzonej), stanowili grupę rozpoczynającą leczenie później (oznaczaną jako DSG, *delayed-start group*). Również w próbie EXACTLE (*the EXAcerbations and CT scan as Lung End-points*) głównym punktem końcowym była ocena zmian całkowitej gęstości płuc w obrazie TK pomiędzy grupami; dodatkowo w ocenie objętości płuc zastosowano różne metody wprowadzające korekcję pomiaru w TK. W publikacji Parr 2009 zaprezentowano wyniki analiz z wykorzystaniem dodatkowych indeksów gęstości płuc (średnia gęstość płuc, VI-910 i VI-950). Z kolei głównym punktem końcowym badania Dirksen 1999 było porównanie zmian wartości FEV₁ pomiędzy grupami. Ponadto wykonano ocenę innych parametrów czynności płuc oraz stopnia rozedmy w obrazie TK. Szczegóły odnośnie ocenianych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale poświęconym ocenie skuteczności klinicznej w analizowanych badaniach poniżej.

Okres obserwacji z utrzymaniem podwójnego zaślepienia w badaniach RAPID i EXACTLE wynosił 2 lata, w obydwu możliwy był udział w dodatkowej fazie wydłużonej. W badaniu Dirksen 1999 okres obserwacji wynosił 3 lata lub dłużej (badanie zakończono po 5 latach). Warunkiem włączenia do badania RAPID było ukończenie 1-4-tygodniowego okresu skryningu; chorzy z ośrodków zlokalizowanych poza USA (z powodu braku dostępności produktu AAT w tych krajach), po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej mieli możliwość kontynuacji terapii AAT przez kolejne 2 lata (bez zaślepienia). Także w próbie EXACTLE istniała możliwość kontynuowania przez chorych udziału w badaniu przez kolejne 6 miesięcy.

Wszystkie badania finansowane były ze źródeł zewnętrznych i podano szczegółowe informacje na ten temat. Faza podstawowa (RCT) próby RAPID prowadzona była w populacji 180 chorych w 28 ośrodkach klinicznych znajdujących się na terenie 13 krajów (w tym 2 z Polski). W fazie rozszerzonej badania (RAPID-OLE) wzięło udział 140 pacjentów z 22 ośrodków. Próba Dirksen 1999 obejmowała 2 ośrodki (Dania i Holandia); włączono do niej 26 chorych z rejestru *the Danish Alpha1-Antitrypsin Deficiency Registry* (w latach 1991-1995) i 32 chorych z podobnego holenderskiego rejestru (*Dutch Registry*; w latach 1993-1997). Natomiast badanie EXACTLE przeprowadzono w 3 ośrodkach (Dania, UK, Szwecja) i oceniono w nim populację 77 pacjentów.

Wyniki oceny jakości analizowanych badań RCT według skali Jadad umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wynik oceny jakości badań RCT według skali Jadad; badania *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
Produkt: Respreeza (alfa1-antytrypsyna)					
<i>RAPID</i>	tak	w stosunku 1:1, przy użyciu komputerowego generatora liczb pseudolosowych (wielkość bloku: 4), stratyfikacja centralna, czynnik stratyfikacji: ośrodek	Podwójne (faza rozszerzona: brak zaślepienia)	PBO dożylnie, dopasowane do AAT	tak
Produkt: Prolastin lub Alfalastin (alfa1-antytrypsyna)					
<i>Dirksen 1999</i>	tak	metoda minimalizacji, czynniki stratyfikacji: wiek, wartość należnej FEV ₁ , narodowość	podwójne	PBO dożylnie	tak
<i>EXACTLE</i>	tak	w stosunku 1:1, bloki permutacyjne (wielkość bloku: 4), za pomocą losowych kopert z kodem randomizacji, czynnik stratyfikacji: kraj	podwójne	PBO dożylnie, dopasowane do AAT	tak

Próby *RAPID* i *EXACTLE* były próbami RCT, z podwójnym zaślepieniem o bardzo wysokiej jakości – uzyskały maksymalną możliwą 5-punktową ocenę w skali Jadad. Natomiast badanie *Dirksen 1999* miało punktację obniżoną o 1 (uzyskało 4 punkty), ze względu na brak szczegółowego opisu zaślepienia.

W każdym z badań przedstawiono opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach – zamieszczono je w poniższej tabeli.

Tabela 9. Przepływ chorych w badaniach *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

Etap badania	<i>RAPID</i>		<i>Dirksen 1999</i>		<i>EXACTLE</i>	
	AAT, n (%)	PBO, n (%)	AAT, n (%)	PBO, n (%)	AAT, n (%)	PBO, (%)
Faza podstawowa (RCT)						
Skryning	208		58 [^]		82	
Chorzy poddani randomizacji (ITT)**	180 (100%)		56 (100%) ^{^^}		77 (100%)	
	93 (100%)	87 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	38 (100%)	39 (100%)
mITT**	177 (98,3%)*		-	-	36 (94,7%*)	35 (89,7%*)
	92 (98,9%*)	85 (97,7%*)	-	-	-	-
Ukończenie badania ^{^^^}	24 mies.: 153 (85,0%)*		54 (96,4%*)		24 mies.: 31 (40,3%)*	
	84 (90,3%*)	69 (79,3%*)	bd.	bd.	16 (42,1%*)	15 (38,5%*)
Przedwczesne zakończenie badania – ogółem ¹	9 (9,7%*)	18 (20,7%*)	-	-	2 (5,3%*)	6 (15,4%*)
• wycofanie zgody	5 (55,6%*)	7 (38,9%*)	-	-	1 (50,0%*)	1 (16,7%*)
• AEs	1 (11,1%*)	4 (22,2%*)	-	-	0 (0,0%*)	2 (33,3%*)
• zgon	1 (11,1%*)	3 (16,7%*)	-	-	-	-

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Etap badania	RAPID		Dirksen 1999		EXACTLE	
	AAT, n (%)	PBO, n (%)	AAT, n (%)	PBO, n (%)	AAT, n (%)	PBO, (%)
• brak chęci kontynuacji	0 (0,0%*)	1 (5,6%*)	-	-	-	-
• brak przyczyny	1 (11,1%*)	0 (0,0%*)	-	-	-	-
• złamanie protokołu	0 (0,0%*)	1 (5,6%*)	-	-	-	-
• podejrzenie raka płuc	0 (0,0%*)	1 (5,6%*)	-	-	-	-
• przeszczepienie płuc	1 (11,1%*)	1 (5,6%*)	-	-	1 (50,0%*)	1 (16,7%*)
• inne	1 (11,1%*)	3 (16,7%*)	-	-	-	-
• progresja choroby	-	-	-	-	0 (0,0%*)	1 (16,7%*)
• brak możliwości kontynuacji z powodu nasilenia choroby	-	-	-	-	0 (0,0%*)	1 (16,7%*)
Faza wydłużona (OLE)						
	ITT: 140 (77,8%*) ⁺³				38 (49,4%*)	
Włączenie do fazy wydłużonej ²	Pacjenci z kompletem wyników (<i>completer population</i>) ⁴ : 121 (67,2%*)		bd.	bd.		
	76 (81,7%*)	64 (73,6%*)			20 (52,6%*)	18 (46,2%*)
Przedwczesne zakończenie fazy rozszerzonej badania – ogółem ⁵	6 (7,9%*)	3 (4,7%*)	-	-	1 (5,0%*)	1 (5,6%*)
• wycofanie zgody	3 (50,0%*)	1 (33,3%*)	-	-	-	-
• zgon	1 (16,7%*)	0 (0,0%*)	-	-	-	-
• AEs	1 (16,7%*)	1 (33,3%*)	-	-	-	-
• przeszczepienie płuc	1 (16,7%*)	0 (0,0%*)	-	-	0 (0,0%*)	1 (100,0%*)
• przedłużony urlop (<i>prolonged vacation</i>)	0 (0,0%*)	1 (33,3%*)	-	-	-	-
• brak możliwości odbycia wizyty z powodu nasilenia choroby	-	-	-	-	1 (100,0%*)	0 (0,0%*)
Ukończenie fazy wydłużonej (analiza <i>interim</i>)	131 (72,8%*)		bd.	bd.	30 mies.: 36 (46,8%*)	
	70 (75,3%*)	61 (70,1%*)			19 (50%*)	17 (43,6%*)
Ogółem ukończenie badania	-	-	-	-	67 (87,0%*)	
					35 (92%)	32 (82%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w próbach RAPID i EXACTLE wyszczególniono populację ITT i mITT; ocenę skuteczności przeprowadzono w populacjach mITT (w przypadku obu badań analiza związana z oceną obrazu TK), a w analizie pozostałych punktów końcowych uwzględniono populację ITT;

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

- † z grupy AAT 8 chorych z USA nie spełniło kryteriów włączenia do fazy wydłużonej, a z grupy PBO kryteriów nie spełniło 4 chorych z USA, a 1 chory spoza USA odmówił udziału;
- ^ włączono 26 chorych z rejestru duńskiego i 32 chorych z rejestru holenderskiego;
- ^^ 2 chorych z ośrodka holenderskiego wykluczono z badania w trakcie 2 pierwszych lat z powodu ponownego rozpoczęcia palenia tytoniu; dane pochodzące od tych pacjentów wykluczono z dalszych analiz;
- ^^^ w badaniu *RAPID* przedstawiono liczbę pacjentów, którzy ukończyli badanie w populacji *per protocol*;
- 1 odsetek pacjentów, którzy zakończyli przedwcześnie udział w badaniu przedstawiono w odniesieniu do populacji ITT, natomiast odsetek poszczególnych powodów przedwczesnego zakończenia – w odniesieniu do liczby pacjentów, u których przerwano badanie;
- 2 dane odnośnie badania *RAPID* z publikacji *McElvaney 2017*;
- 3 w badaniu *RAPID-OLE* pacjenci, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie AAT w fazie RCT, stanowili wczesną grupę (*early-start group*), natomiast chorzy przydzieleni w fazie RCT do grupy PBO stanowili późniejszą grupę (*delayed-start group*);
- 4 populacji pacjentów z kompletem wyników (*completer population*), mających ≥ 2 prawidłowo wykonane pomiary z wizyt w 1 dniu fazy RCT i w 48 miesiącu fazy rozszerzonej;
- 5 odsetek pacjentów, którzy zakończyli przedwcześnie udział w badaniu przedstawiono w odniesieniu do całej populacji fazy wydłużonej, zaś odsetek poszczególnych powodów przedwczesnego zakończenia – w odniesieniu do liczby pacjentów, u których przerwano badanie.

W badaniu *RAPID* skryningowi poddano 208 chorych (pomiędzy 1 marca 2006 r. a 3 listopada 2010 r.), a 180 z nich randomizowano – 93 włączono do grupy z aktywną interwencją, a 87 do grupy placebo. Data zakończenia zbierania danych: 26 września 2012 r. W analizie ITT (ocena skuteczności i bezpieczeństwa) uwzględniono 93 (100%) chorych w grupie AAT i 87 (100%) w grupie PBO, a w dodatkowej analizie mITT, odpowiednio 92 (98,9%) i 85 (97,7%) pacjentów. Populację ITT definiowano jako wszystkich pacjentów włączonych do badania, natomiast w mITT wykluczano pacjentów, którzy nie posiadali prawidłowo wykonanych (*valid*) pomiarów gęstości płuc. Badanie ukończyło odpowiednio 84 (90,3%) i 69 (79,3%) pacjentów. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia było wycofanie zgody. Do fazy wydłużonej włączono 140 pacjentów, 76 kontynuujących AAT (ESG) i 64 przechodzących z placebo na AAT (DSG). Fazę wydłużoną ukończyło 131 chorych, odpowiednio 70 i 61 pacjentów.

Do badania *Dirksen 1999* włączono 58 chorych, 26 z rejestru duńskiego i 32 z rejestru holenderskiego. W trakcie 2 pierwszych lat 2 chorych z ośrodka holenderskiego wykluczono z badania z powodu ponownego rozpoczęcia palenia tytoniu; dane pochodzące od tych pacjentów wykluczono z dalszych analiz. Do grup AAT i PBO włączono po 28 chorych, łącznie 56 pacjentów, a badanie ukończyło 54 (96,4%) chorych (nie podano danych oddzielnie dla grup).

Spośród 82 chorych włączonych do badania *EXACTLE* randomizacji poddano 77 pacjentów – 38 do grupy AAT i 39 do grupy PBO. 24 miesiące badania ukończyło odpowiednio 16 (42,1%) i 15 (38,5%) chorych. Do fazy wydłużonej włączono 38 pacjentów (20 w grupie AAT i 18 w grupie PBO), a ukończyło ją odpowiednio 19 (48,7%) i 17 (43,6%) chorych. Ogółem badanie ukończyło 35 (92%) chorych z grupy AAT i 32 (82%) z PBO. W analizie mITT (analizy związane z oceną obrazu TK) uwzględniono 36 (94,7%) i 35 (89,7%) chorych, odpowiednio z grup AAT i PBO, a w analizie ITT (pozostałe punkty końcowe w ocenie skuteczności i ocena bezpieczeństwa) – odpowiednio 38 (100%) i 39 (100%) pacjentów

W publikacji *Stockley 2010* przedstawiono analizę 119 chorych z badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*. Ogółem w obu badaniach randomizacji poddano 133 pacjentów, jednak kompletne dane z pomiarów TK dostępne były dla 125 chorych. Ponadto z analizy wykluczono 6 chorych z badania *EXACTLE*, ponieważ uczestniczyli oni wcześniej w badaniu *Dirksen 1999*.

Ryzyko pojawienia się błędu w analizowanych badaniach RCT oceniono przy pomocy narzędzia ROB2, opracowanego przez organizację *Cochrane Collaboration*. Podsumowanie wyników tej oceny dla wybranych punktów końcowych analizowanych badań podsumowano w tabeli poniżej, natomiast tabele ze szczegółową oceną w skali ROB2 przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 10. Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w analizowanych badaniach RCT (*RAPID*, *EXACTLE*, *Dirksen 1999*).

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Badanie <i>RAPID</i>						
Gęstość tkanki płuc w TK	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaostrzenia POChP	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Parametry spirometryczne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Wydolność fizyczna w teście ISWT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Badanie <i>EXACTLE</i>						
Gęstość tkanki płuc w TK	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaostrzenia POChP	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Parametry spirometryczne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Badanie <i>Dirksen 1999</i>						
Gęstość tkanki płuc w TK	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Zaostrzenia POChP	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

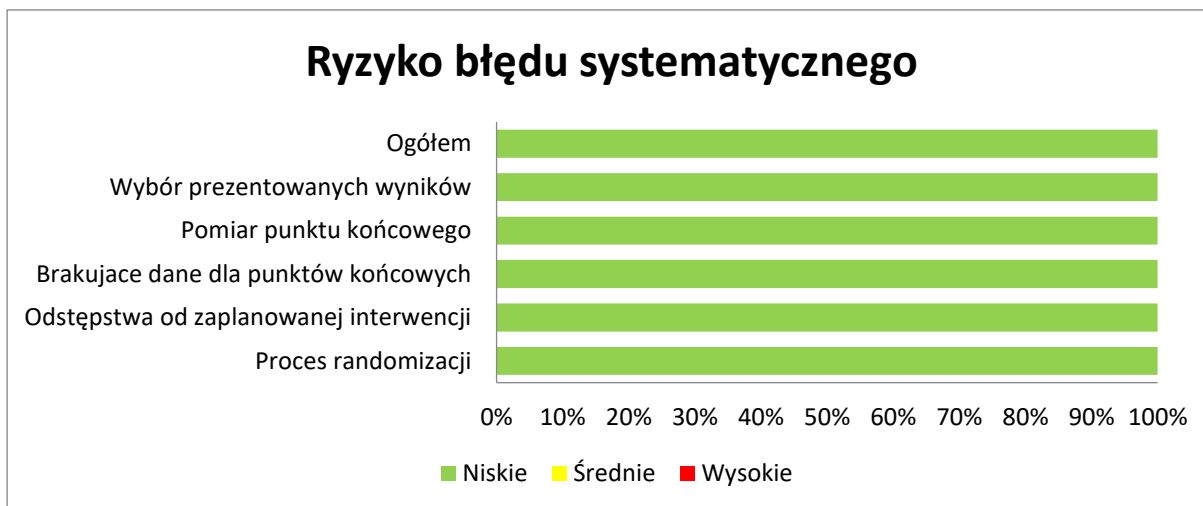
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

Wszystkie trzy opisywane badania kliniczne były próbami z randomizacją, którą wykonano poprawnie – w każdym z badań sekwencja alokacji pacjentów była losowa. W badaniach *RAPID* oraz *EXACTLE* przedstawione informacje odnośnie randomizacji pozwalały wnioskować, że alokacja pacjentów pozostawała utajona przynajmniej do czasu przydzielenia pacjentów dla badania – w obu przypadkach randomizację prowadzono centralnie (w badaniu *RAPID* za proces randomizacji odpowiedzialna była zewnętrzna firma), a pakiety randomizacji przesyłano do ośrodków bez ujawnienia przydziału pacjentów – w obu tych badaniach uznano więc ryzyko błędu systematycznego wynikające z procesu randomizacji za niskie. Z kolei, w badaniu *Dirksen 1999* podano jedynie, że badanie było randomizowane, wykorzystano metodę minimalizacji oraz wprowadzono stratyfikację – nie przedstawiono natomiast żadnych informacji o utajeniu alokacji, w związku z czym ryzyko błędu systematycznego oceniono na średnie. Wszystkie trzy badania zostały opisane jako próby kliniczne z podwójnym zaślepieniem, które było utrzymywane dzięki zastosowaniu placebo. Dodatkowo, w każdym z badań większość punktów końcowych oceniano w populacji ITT, czyli chorych poddanych randomizacji, natomiast część punktów końcowych oceniano w różnie modyfikowanej populacji ITT (mITT), która jednak w każdym przypadku stanowiła znaczną większość populacji ITT (powyżej 89%) – w związku z tym, w każdym z badań ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji oceniono jako niskie. Podobnie, na niskie oceniono ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących dla danego punktu końcowego danych – dane dostępne w ocenie poszczególnych punktów końcowych danego badania były dostępne dla większości włączonych chorych. W badaniach zastosowano odpowiednie, uznane metody pomiarowe danych punktów końcowych, a pomiary były wykonywane w taki sam sposób w obu analizowanych grupach badań, więc ryzyko błędu systematycznego wynikające z pomiaru punktu końcowego również uznano za niskie – również ryzyko wynikające z selekcji raportowanego wyniku uznano za niskie, gdyż w analizowanych badaniach realizowano ustalony wcześniej plan analizy i nic nie wskazywało, by przedstawiane wyniki liczbowe były selektywnie wybierane na podstawie ich wartości.

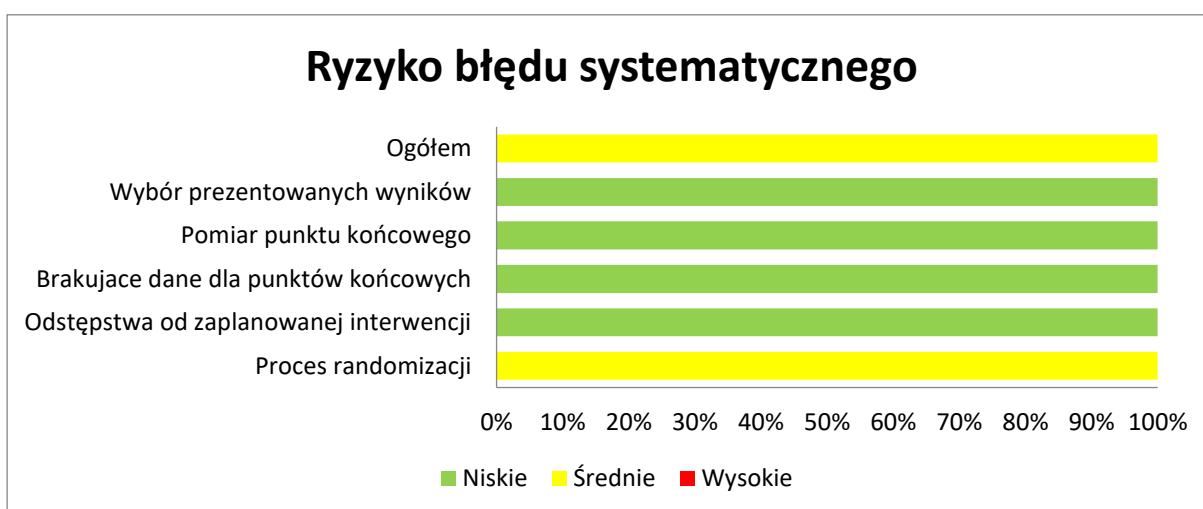
Ogółem, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych badań *RAPID* oraz *EXACTLE* oceniono na niskie, natomiast ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu

Dirksen 1999 oceniono jako średnie. Wyniki oceny ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w analizowanych badaniach podsumowano wizualnie na wykresach poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych badań *RAPID* oraz *EXACTLE*.



Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych badań *Dirksen 1999*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich analizowanych badań włączano dorosłych chorych obojga płci z potwierdzonym ciężkim wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny (AATD). Szczegółowy opis kryteriów selekcji zawarto w tabeli poniżej. W próbach *RAPID* i *EXACTLE* zaznaczono, że stężenie AAT w surowicy musiało wynosić < 11

μM (wartości te świadczyły o ciężkim niedoborze alfa-1 antytrypsyny), a w *Dirksen 1999* włączono chorych z mutacjami niedoborowymi (fenotyp PI*ZZ, weryfikacja ogniskowaniem izoelektrycznym). Kryteria dotyczące wartości FEV_1 były podobne pomiędzy badaniami – FEV_1 35-70% wartości należnej w *RAPID*, 30-80% w *Dirksen 1999* i 25-80% w *EXACTLE*. W badaniu *RAPID* uwzględniono konieczność potwierdzenia występowania rozedmy wtórnej do niedoboru AATD. Do tej próby nie włączano chorych z selektywnym niedoborem IgA.

Ponadto do badania *EXACTLE* włączano chorych z ≥ 1 zaostrzeniem choroby w okresie 2 poprzednich lat. Stosunek FEV_1 do FVC po podaniu leku rozkurczającego oskrzela musiał wynosić $\leq 0,70$. Włączano również chorych z prawidłowymi wartościami spirometrycznymi, jeżeli K_{CO} wynosiła u nich $\leq 80\%$ wartości należnej.

Z każdego z badań wykluczano osoby palące tytoń w okresie poprzednich 6 miesięcy. Ponadto w badaniach *Dirksen 1999* i *EXACTLE* wykonywano test na obecność kotyniny w moczu – osoby z dodatnim wynikiem były wykluczane z badania. Z prób *RAPID* i *EXACTLE* wykluczano pacjentów z wykonanym przeszczepieniem płuc (lub obecnych na liście oczekującej) lub operacją płuc.

Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania AAT vs PBO; badania *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Produkt: Respreeza (alfa1-antytrypsyna)		
<i>RAPID/RAPID-OLE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niedobór alfa1-antytrypsyny (AATD) – stężenie AAT w surowicy $<11 \mu\text{M}$ (w tym nowo diagnozowani oraz chorzy bez względu na wcześniejsze lub obecne leczenie) ▪ chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat (kobiety nie w ciąży i nie karmiące piersią, stosujące uznane metody antykoncepcji, po wykluczeniu ciąży w trakcie skryningu) ▪ FEV_1 35-70% wartości należnej ▪ rozedma płuc wtórna do AATD ▪ brak objawów przewlekłego lub ostrego zapalenia wirusowego wątroby typu A, B lub C, zakażenia wirusem HIV; w przypadku dodatniego wyniku serologicznego wskazującego na możliwość zakażenia wirusem zapalenia wątroby, wymagano statusu zaszczepienia lub ujemnego wyniku badania IgM 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakikolwiek istotne, przewlekłe choroby współistniejące (np. ciężka niewydolność nerek), z wyjątkiem chorób układu oddechowego lub wątroby wynikających z niedoboru alfa-1 antytrypsyny (chorzy z dobrze kontrolowanymi chorobami współistniejącymi mogli wziąć udział w badaniu, według decyzji lekarza i sponsora) ▪ uzależnienie od alkoholu, narkotyków lub uzależnienie od legalnie przepisywanych leków (barbiturany, benzodiazepiny, pochodne amfetaminy, kokaina, opioidy, kanabinoidy) ▪ wcześniejsze alergie, reakcje anafilaktyczne lub ciężka odpowiedź ogólnoustrojowa na podanie produktów pochodzących z ludzkiego osocza, lub znana nadwrażliwość na mannitol lub pojawienie się zdarzeń niepożądanych podczas wcześniejszego stosowania preparatów zawierających mannitol ▪ reakcje niepożądane po wcześniejszych zabiegach transfuzji ▪ selektywny niedobór IgA

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ wystąpienie ostrej choroby w ciągu tygodnia przed planowanym podaniem pierwszej dawki leków w ramach badania (dozwolono rozpoczęcie leczenia po ustąpieniu objawów takiego schorzenia) ▪ palenie tytoniu w okresie 6 miesięcy przed rekrutacją; dopuszczono udział chorych z dodatnim wynikiem testu na kotyninę, wynikającym ze stosowania terapii nikotyną pomagającej rzucić palenie ▪ obecność czynników (fizycznych lub behawioralnych) w opinii badacza mogących wpływać na możliwość regularnych wizyt związanych z badaniem ▪ wcześniejsze nieprzestrzeganie protokołu badania ▪ stosowanie innego eksperymentalnego leku, lub udział w innym badaniu klinicznym w ciągu miesiąca przed skryningiem ▪ brak możliwości zastosowania procedur wymaganych protokołem badania ▪ wykonane przeszczepienie płuc (lub obecność na liście oczekujących), lobektomia lub operacja zmniejszenia objętości płuc 		
Produkt: Prolastin lub Alfalastin (alfa1-antytrypsyna)		
<i>Dirksen 1999</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niedobór alfa1-antytrypsyny (AATD), fenotyp Pi*ZZ (potwierdzony w ogniskowaniu izoelektrycznym) ▪ umiarkowana do ciężkiej rozedma płuc – FEV₁ 30-80% wartości należnej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ palenie tytoniu w okresie 6 miesięcy przed rekrutacją ▪ dodatni wynik testu na kotyninę w moczu (testy wykonywane co 4 tygodnie w trakcie badania)
<i>EXACTLE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężki (<i>severe</i>) wrodzony niedobór α1-antytrypsyny (stężenie AAT w surowicy ≤ 11 μM) ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ co najmniej jeden epizod zaostrzenia objawów choroby w okresie 2 lat przed przystąpieniem do badania ▪ objętość FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego ostrzela 25%- 80% wartości należnej ▪ stosunek FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego ostrzela do pojemności życiowej płuc (VC) ≤ 0,70 ▪ pacjenci z wynikami spirometrii w granicach normy mogli zostać włączeni do badania, jeżeli transfer tlenu węgla w badaniu dyfuzji gazów (KCO) wynosił ≤ 80% wartości należnej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1 po zastosowaniu leku rozszerzającego ostrzela < 25% wartości należnej ▪ masa ciała < 42 kg lub > 92 kg ▪ zabieg chirurgiczny płuc lub terapia uzupełniająca AAT w okresie 2 lat przed przystąpieniem do badania ▪ wykonane przeszczepienie płuc (lub obecność na liście oczekujących do jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego klatki piersiowej), ▪ palenie tytoniu w okresie 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania lub dodatni wynik na obecność kotyniny w osoczu

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych uczestniczących w badaniach *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania AAT vs PBO; badania *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

Produkt (badanie)	Respreeza (<i>RAPID</i> **)		Alfalastin (<i>Dirksen 1999</i>)				Prolastin (<i>EXACTLE</i>)		
	Grupa	AAT	PBO	Rejestr duński	Rejestr holenderski	AAT [§]	PBO [§]	AAT	PBO
Liczba chorych (N)	93	87	26	30	27	27	38	39	
Liczba mężczyzn (%)	48 (52%)	50 (57%)	14 (53,8%*)	20 (66,7%*)	18 (66,7%*)	16 (59,3%*)	25 (65,8%*)	16 (41,0%*)	
Średni wiek (SD) [lata]	53,8 (6,9)	52,4 (7,8)	50,4 (8,26*)	45,1 (6,41*)	48,0 (7,99)	47,5 (7,29)	54,7 (8,4)	55,3 (9,8)	
Średnia wartość % należnej FEV ₁ (SD)	47,4% (12,1)	47,2% (11,1)	49,4% (14,02*)	47,1% (14,13*)	47,3% (11,4)	51,2% (14,5)	46,3% (19,6)	46,6% (21,0)	
Średnia wartość % należnej FVC (SD)	bd.	bd.	110% (18,00*)	101% (15,99*)	bd.	bd.	bd.	bd.	
Średnia wartość % należnej VC (SD)	bd.	bd.	123% (14,58*)	105% (15,99*)	114% (14,7)	117% (16,4)	94% (21,8) [§]	98% (23,2) [§]	
Średnie stężenie AAT w surowicy (SD) [μM]	6,38 (4,62)	5,94 (2,42)	bd.	bd.	bd.	bd.	4,6 (1,6)	4,6 (1,7)	
Średnia gęstość płuc (SD) [g/l]	TLC	45,5 (15,8)	48,9 (15,5)	bd.	70,5 (11,72*) [^]	71,41 (20,87) [†] 59,9 (11,03) [‡]	75,56 (25,53) [†] 62,98 (13,49) [‡]	54,55 (17,37) ^{^^} , N = 36	53,90 (15,97) ^{^^} , N = 35
	FRC	47,6 (15,7)	50,7 (15,0)	76,7 (31,36*) [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	ogółem	46,6 (15,6)	49,8 (15,1)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	pomiar skrawka 5 cm poniżej ostrogi tchawicy	bd.	bd.	72,8 (31,46*)	73,9 (12,32*)	bd.	bd.	bd.	bd.
Rasa biała, n (%)	93 (100%)	87 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.	38 (100%)	39 (100%)	

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Produkt (badanie)	Respreeza (RAPID**)		Alfalastin (Dirksen 1999)				Prolastin (EXACTLE)	
	AAT	PBO	Rejestr duński	Rejestr holenderski	AAT [‡]	PBO [‡]	AAT	PBO
Średnia wartość % należnej DL _{CO} (SD) [mmol/min/kPa]	bd.	bd.	59,5% (16,72*)	61,2% (16,32*)	59,7% (16,0)	60,1% (16,3)	50,7% (19,5)	52,2% (15,2)
Średnia wartość % należnej K _{CO} (SD) [mmol/min/kPa/l]	bd.	bd.	55,5% (17,13*)	52,5% (13,58*)	bd.	bd.	55,3% (21,0)	56,5% (14,8)
Czas palenia w paczko-latach (SD)	bd.	bd.	20,0 (12,19*)	17,1 (10,41*)	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** dane dotyczące pomiarów gęstości płuc w co najmniej dwóch punktach czasowych były dostępne dla 92 pacjentów w grupie AAT i 85 w grupie PBO;

^ w przypadku chorych z rejestru duńskiego podano, że pomiar przeprowadzono przy objętości zbliżonej do FRC, natomiast chorzy z rejestru holenderskiego mieli pomiar wykonywany przy 75% TLC;

^^ wartość PD15 z dopasowaniem;

† wartość PD15 bez dopasowania;

‡ wartość PD15 z dopasowaniem (gęstość płuc mierzona w TK pomnożona przez pomiar całkowitej objętości płuc i podzielona przez indywidualną dla każdego pacjenta wartość należnej TLC);

§ dane z publikacji Stockley 2010.

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Do badania *RAPID* włączono 180 chorych z wrodzonym niedoborem AAT, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami (w populacji ITT, mITT, *per-protocol* i fazie wydłużonej). Również w badaniu *EXACTLE* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami, z wyjątkiem różnicy ($p = 0,021$) w odsetku płci – do grupy AAT włączono znamiennej więcej mężczyzn. Różnice w odsetku płci obecne były również pomiędzy ośrodkami badawczymi – w ośrodku z UK włączono więcej mężczyzn, a w ośrodku szwedzkim – kobiet, w Danii stosunek płci był wyrównany.

W badaniu *Dirksen 1999* przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych z dwóch rejestrów, bez podziału na dane dla grup AAT i PBO. Podano jednak informację, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami AAT i PBO. Natomiast charakterystyki pacjentów włączonych z obu rejestrów różniły się – Duńczycy byli średnio o 5 lat starsi. Z kolei wyniki oceny czynności płuc i gęstości tkanki płuc w ocenie TK były podobne w obu krajach. W publikacji *Stockley 2010* zaprezentowano jednak charakterystyki wyjściowe pacjentów z badania *Dirksen 1999* w podziale na grupy AAT i PBO. W związku z tym w tabeli z wyjściową charakterystyką zamieszczono obydwa sposoby prezentacji danych.

W badaniach łącznie ocenie poddano 313 pacjentów, najwięcej w badaniu *RAPID* – 180 chorych. Oceniwane próby uwzględniały więcej mężczyzn niż kobiet (do około 60%, w zależności od badania). Średnia wieku również była zbliżona – wynosiła pięćdziesiąt kilka lat, z wyjątkiem próby *Dirksen 1999*, w której uczestniczyli trochę młodsi pacjenci (50,4 lat z ośrodka duńskiego i 45,1 lat z ośrodka holenderskiego; średni wiek w podziale na grupy interwencji AAT i PBO był zbliżony do siebie, wynosił około 48 lat). Średnia FEV_1 wynosiła około 47% wartości należnej. W badaniach *RAPID* i *EXACTLE* podano średnie stężenie AAT, które było wyższe u chorych z pierwszej próby (około $6,0 \mu\text{M}$ w porównaniu do $4,6 \mu\text{M}$ w drugim badaniu).

W badaniu *RAPID* średnia gęstość tkanki płuc mierzona przy TLC i FRC była zbliżona. Średnia ogólna gęstość płuc (wykorzystująca obydwie wartości) wynosiła $46,6 \text{ g/l}$ w grupie AAT i $49,8 \text{ g/l}$ w grupie PBO, a więc chorzy w grupie interwencji mieli wyjściowo mniejszą gęstość tkanki płuc (odpowiadającą około 3-letniej utracie gęstości tkanki płuc, przy założeniu średniorocznego ubytku 1 g/l/rok). W próbie *EXACTLE* średnia gęstość płuc mierzona przy TLC była nieco większa i wyniosła około 54 g/l , a w próbie *Dirksen 1999* największa – około 73 g/l (uznano ją za średnią ogólną gęstość płuc, ponieważ u chorych z rejestru duńskiego pomiar przeprowadzano przy objętości zbliżonej do FRC, natomiast chorzy z rejestru holenderskiego mieli pomiar wykonywany przy 75% TLC). W publikacji *Stockley 2010* podano, że u

chorych z badania *Dirksen 1999* średnia gęstość tkanki płuc w grupie AAT wyniosła 71,41 g/l, a w grupie PBO 75,56 g/l.

W badaniu *RAPID* uczestniczyło 93% chorych z genotypem ZZ. Pozostali pacjenci mieli inne warianty genetyczne warunkujące niedobór AAT, ale u wszystkich stężenie AAT w surowicy wynosiło < 11 µM. Wszyscy chorzy uczestniczący w próbie *EXACTLE* charakteryzowali się genotypem ZZ i/lub fenotypem PiZZ. W próbie *Dirksen 1999* włączano pacjentów wyłącznie z genotypem ZZ.

Spśród uczestników badania *RAPID* u 9% stosowano wcześniej terapię uzupełniającą, ale nie w okresie 3 miesięcy przed randomizacją.

W próbie *EXACTLE* podano, że z wyjątkiem dwóch chorych z wyjściowym FEV₁ trochę poniżej 25% wartości należytnej, wszyscy pacjenci spełniali kryteria włączenia dotyczące tego parametru.

Średnie BMI chorych z badania *EXACTLE* w obu grupach wyniosło około 24 kg/m². W próbie *EXACTLE* około 10% włączonych pacjentów nigdy nie paliło tytoniu, pozostałe 90% stanowili byli palacze, natomiast całą populację badania *Dirksen 1999* stanowili byli palacze.

Autorzy publikacji *McElvaney 2017* przedstawili dodatkowo charakterystykę wyjściową grupy 140 pacjentów (76 w grupie ESG oraz 64 w grupie DSG), którzy wzięli udział w fazie wydłużonej badania *RAPID* – charakterystyki wyjściowe tych chorych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w fazie wydłużonej badania *RAPID (RAPID-OLE)*.

Oceniana charakterystyka	ESG	DSG
Liczba chorych (N)	76	64
Liczba mężczyzn (%)	41 (54%)	38 (59%)
Liczba kobiet (%)	35 (46%)	26 (41%)
Średni wiek (SD) [lata]	56,4 (6,9)	53,3 (7,8)
Rasa biała, n (%)	76 (100%)	64 (100%)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	25,2 (4,1)	25,9 (3,6) [^]
Genotyp SZ, n (%)	2 (3%)	0 (0%)
Genotyp Z/null, n (%)	1 (1%)	0 (0%)

Oceniana charakterystyka	ESG	DSG
Genotyp ZZ, n (%)	67 (88%)	61 (95%)
Genotyp inny, n (%)	6 (8%)	3 (5%)
Stężenie AAT, ilościowo (<i>antigenic</i>), μM , średnia (SD)	15,9 (3,7)	5,9 (2,5)
Stężenie AAT, czynnościowo (<i>functional</i>), μM , średnia (SD)	9,7 (2,7)	2,4 (1,4)

^ wartość dla n = 63, z uwagi na brakujące dane dla 1 pacjenta.

Ogółem charakterystyki pacjentów biorących udział w fazie rozszerzonej badania *RAPID* były zbliżone do całej populacji ocenianej w ramach analizy podstawowej – w większości przypadków nie stwierdzono również różnic pomiędzy dwoma wydzielonymi podgrupami rozpatrywanymi w badaniu *RAPID-OLE* (ESG oraz DSG). Uwzględnieni chorzy mieli średnio około 53-56 lat, w większości byli płci męskiej (54-59%), ze średnim BMI około 25 kg/m². Wszyscy uwzględnieni chorzy byli rasy białej. Najczęściej wśród uwzględnionych pacjentów stwierdzano genotyp ZZ (ponad 88% chorych). Zaobserwowano natomiast różnice w wyjściowym stężeniu AAT pomiędzy ocenianymi grupami, co wynikało z otrzymania wcześniejszej terapii uzupełniającej w ramach fazy podstawowej badania w grupie ESG – stężenie w teście antygenowym wyniosło średnio 15,9 (SD: 3,7) μM w grupie ESG w porównaniu do 5,9 (SD: 2,5) μM w grupie DSG, natomiast stężenie AAT w teście czynnościowym wyniosło 9,7 (SD: 2,7) μM w grupie ESG oraz 2,4 (SD: 1,4) w grupie DSG.

5.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej

W celu porównania zgodności populacji chorych uwzględnionych w badaniach klinicznych z randomizacją włączonych do analizy (w szczególności, populacji chorych kwalifikowanych do badania *RAPID*, oceniającego produkt Respreeza) z populacją, która zostałaby uwzględniona w ramach proponowanego programu lekowego (ocena wiarygodności zewnętrznej), zestawiono kryteria włączenia chorych do proponowanego programu z kryteriami włączenia do analizowanych badań – zestawienie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniach z randomizacją: *RAPID*, *Dirksen 1999* oraz *EXACTLE*.

Kategoria kryteriów	Proponowany program lekowy	<i>RAPID</i>	<i>Dirksen 1999</i>	<i>EXACTLE</i>	Zgodność kryteriów
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny (alfa-1 inhibitora proteiny (A1AT), z udokumentowanym stężeniem A1AT < 11µM (0,5 g/l), potwierdzony badaniem genetycznym –genotypy ZZ, SZ, Z(null), (null,null) lub inne rzadkie warianty niedoborowe; 	<ul style="list-style-type: none"> niedobór alfa1-antytrypsyny (AATD) – stężenie AAT w surowicy <11 µM 	<ul style="list-style-type: none"> niedobór alfa1-antytrypsyny (AATD), fenotyp PI*ZZ (weryfikacja przez ogniskowanie izoelektryczne) 	<ul style="list-style-type: none"> ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny (AATD) – stężenie AAT w surowicy < 11 µM 	<p>KRYTERIA ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> zarówno w programie, jak i w badaniu <i>RAPID</i> ocenianym preparat Respreeza, a także w pozostałych badaniach wymagano rozpoznania ciężkiego niedoboru alfa-1 antytrypsyny rozpoznanie AATD stawiane jest na podstawie oceny ilościowej (pomiar stężenia) i jakościowej (genotypowanie/fenotypowanie), natomiast wskazaniem do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego jest stężenie AAT poniżej 11 µM, co odpowiada 0,5 g/l w pomiarze nefelometrycznym (wykonywanym w Polsce), program wymaga oceny obu cech – obniżonego stężenia AAT poniżej progu ochronnego oraz potwierdzenia obecności alleli niedoborowych genu <i>SERPINA1</i> do badania <i>RAPID</i> i <i>EXACTLE</i> włączano chorych ze stężeniem AAT w surowicy < 11 µM, niemniej wykonywano u

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Kategoria kryteriów	Proponowany program lekowy	RAPID	Dirksen 1999	EXACTLE	Zgodność kryteriów
Obecność rozedmy płuc	<ul style="list-style-type: none"> rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej; 	<ul style="list-style-type: none"> rozedma płuc wtórna do AATD 	<ul style="list-style-type: none"> umiarkowana do ciężkiej rozedmy płuc 	<ul style="list-style-type: none"> nie precyzowano 	<p>nich następnie genotypowanie/fenotypowanie i w badaniu <i>RAPID</i> homozygoty ZZ stanowiły 93% włączonych, natomiast u pozostałych stwierdzono inne rzadkie warianty niedoborowe (co spełnia wymogi programu lekowego). Podobnie, w próbie <i>EXACTLE</i> wszyscy charakteryzowali się genotypem ZZ i/lub fenotypem PiZZ. W próbie <i>Dirksen 1999</i> włączano natomiast pacjentów wyłącznie z genotypem ZZ (nie sprecyzowano natomiast warunków oceny stężenia), ale w przypadku homozygot ZZ stężenie AAT jest na poziomie 10-15% wartości prawidłowych, co jest znacznie poniżej wymaganego w programie lekowym prognozy.</p> <p>KRYTERIA ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie uzupełniające stosuje się celem spowolnienia progresji rozedmy płuc, zarówno w programie, jak i w badaniach <i>RAPID</i> oraz <i>Dirksen 1999</i> uwzględniono pacjentów z rozedmą płuc (w próbie <i>EXACTLE</i> nie precyzowano tego kryterium, ale wymagana obniżona

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Kategoria kryteriów	Proponowany program lekowy	RAPID	Dirksen 1999	EXACTLE	Zgodność kryteriów
					czynność płuc wskazywała na chorych z rozedmą, średnia wartość FEV1 była poniżej 50% w.n. co stanowiło o ciężkiej obturacji)
Czynność płuc	<ul style="list-style-type: none"> wartość należna FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70%, FEV1/FVC < DGN (dolnej granicy normy); 	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ 35-70% wartości należnej 	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ 30-80% wartości należnej 	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ 25-80% wartości należnej po podaniu leku rozkurczającego oskrzela stosunek FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela do pojemności życiowej płuc (VC) ≤ 0,70 pacjenci z prawidłowymi wartościami spirometrycznymi, jeżeli K_{CO} ≤ 80% wartości należnej 	<p>KRYTERIA ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> zgodnie z rejestracją leczenie uzupełniające rozpoczyna się po wystąpieniu oznak postępującej choroby płuc (np. zmniejszona wartość FEV1), w programie oraz badaniu RAPID wymagano zbliżonej czynności płuc wyrażonej procentem wartości należnej FEV1, choć zakres wartości tego parametru był nieco węższy w badaniu RAPID – od 35% do 75%, podczas gdy w programie wynosił od 30% do 70%- dodatkowe dane w zakresie obejmującym te wartości pochodzą z innych włączonych badań RCT oraz RWE w pozostałych badaniach wymagane zakresy FEV1 były szersze, ale obejmowały zakres wymagany w programie lekowym
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat (kobiety nie w ciąży i nie karmiące piersią, stosujące 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat 	<p>KRYTERIA ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> W programie oraz badaniu RAPID uwzględniono

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Kategoria kryteriów	Proponowany program lekowy	RAPID	Dirksen 1999	EXACTLE	Zgodność kryteriów
	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 roku życia; udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B 	<ul style="list-style-type: none"> uznane metody antykoncepcji, po wykluczeniu ciąży w trakcie skryningu) brak objawów przewlekłego lub ostrego zapalenia wirusowego wątroby typu A, B lub C, zakażenia wirusem HIV; w przypadku dodatniego wyniku serologicznego wskazującego na możliwość zakażenia wirusem zapalenia wątroby, wymagano statusu zaszczepienia lub ujemnego wyniku badania IgM 		<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 zaostrzenie choroby w okresie 2 poprzednich lat 	<p>dorostłych chorych, niepalących tytoniu, bez objawów zakażenia wirusami hepatotropowymi (lub wymagano szczepienia przeciw takim wirusom)</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu <i>EXACTLE</i> również uwzględniono dorosłych chorych i wymagano obecności przynajmniej 1 zaostrzenia POChP w okresie 2 poprzednich lat (oznaka postępującej choroby płuc); w próbie <i>Dirksen 1999</i> nie precyzowano dodatkowych kryteriów włączenia
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Respreeza oraz wystąpienie powikłań stanowiących bezwzględne przeciwwskazanie do uzupełniającego leczenia alfa-1 antytrypsyną niedobór IgA i obecność przeciwciał przeciwko IgA palenie tytoniu brak współpracy ze strony chorego tj. dwukrotne nieuzasadnione przerwy (trwające kolejne 30 dni) w przyjmowaniu leku w okresie ostatniego roku 	<ul style="list-style-type: none"> Jakiegokolwiek istotne, przewlekłe choroby współistniejące (np. ciężka niewydolność nerek), z wyjątkiem chorób układu oddechowego lub wątroby wynikających z niedoboru alfa-1 antytrypsyny (chory z dobrze kontrolowanymi chorobami współistniejącymi mogli wziąć udział w badaniu, według decyzji lekarza i sponsora) uzależnienie od alkoholu, narkotyków lub uzależnienie od legalnie przepisywanych leków (barbiturany, benzodiazepiny, 	<ul style="list-style-type: none"> palenie tytoniu w okresie 6 miesięcy przed rekrutacją dodatni wynik testu na kotyninę w moczu (testy wykonywane co 4 tygodnie w trakcie badania) 	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ < 25% wartości należnej po podaniu leku rozkurczającego oskrzela masa ciała < 42 kg lub > 92 kg operacja płuc lub terapia uzupełniająca AAT w okresie poprzednich 2 lat wykonane przeszczepienie płuc (lub obecność na liście oczekujących do jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego płatki piersiowej) palenie tytoniu w okresie poprzednich 6 miesięcy 	<p>KRYTERIA ZGODNE</p> <ul style="list-style-type: none"> zarówno w programie, jak i w badaniach wykluczano chorych palących tytoni w programie oraz badaniu <i>RAPID</i> nie uwzględniono chorych z niedoborem IgA (zgodnie z zapisami ChPL) w programie i badaniu <i>RAPID</i> wykluczano chorych nadwrażliwych na stosowanie osoczopochodnych produktów zarówno w badaniu <i>RAPID</i>, jak i w programie wykluczano pacjentów

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Kategoria kryteriów	Proponowany program lekowy	RAPID	Dirksen 1999	EXACTLE	Zgodność kryteriów
		<p> pochodne amfetaminy, koka-ina, opioidy, kanabinoidy)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsze alergie, reakcje anafilaktyczne lub ciężka odpowiedź ogólnoustrojowa na podanie produktów pochodzących z ludzkiego osocza, lub znana nadwrażliwość na mannitol lub pojawienie się zdarzeń niepożądanych podczas wcześniejszego stosowania preparatów zawierających mannitol ▪ reakcje niepożądane po wcześniejszych zabiegach transfuzji ▪ selektywny niedobór IgA ▪ wystąpienie ostrej choroby w ciągu tygodnia przed planowanym podaniem pierwszej dawki leków w ramach badania (dozwolono rozpoczęcie leczenia po ustąpieniu objawów takiego schorzenia) ▪ palenie tytoniu w okresie 6 miesięcy przed rekrutacją; dopuszczono udział chorych z dodatnim wynikiem testu na kotyninę, wynikającym ze stosowania terapii nikotyną pomagającej rzucić palenie ▪ obecność czynników (fizycznych lub behawioralnych) w opinii badacza mogących 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ dodatni wynik testu na obecność kotyniny 	nieprzestrzegających wymaganych procedur

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Kategoria kryteriów	Proponowany program lekowy	RAPID	Dirksen 1999	EXACTLE	Zgodność kryteriów
		<p>wpływać na możliwość regularnych wizyt związanych z badaniem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsze nieprzestrzeganie protokołu badania ▪ stosowanie innego eksperymentalnego leku, lub udział w innym badaniu klinicznym w ciągu miesiąca przed skryningiem ▪ brak możliwości zastosowania procedur wymaganych protokołem badania ▪ wykonane przeszczepienie płuc (lub obecność na liście oczekujących), lobektomia lub operacja zmniejszenia objętości płuc 			

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W każdym z badań oceniano inny produkt ludzkiej osoczopochodnej alfa1-antytrypsyny. W próbie *RAPID* podawano produkt Respreeza®, dożylnie w dawce 60 mg/kg masy ciała co tydzień. W wyjątkowych przypadkach (jak na przykład święta, które utrudniały pacjentom wizyty związane z wlewem leku) po zgodzie sponsora dopuszczalna była zmiana dawki leku na 120 mg/kg masy ciała podawanych co dwa tygodnie (kumulacja 2 dawek tygodniowych).

W badaniu *Dirksen 1999* stosowano produkt Alfalastin®, dożylnie w dawce 250 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie (a więc wypadkowo w zbliżonej dawce do zalecanych 60 mg/kg masy ciała co tydzień), natomiast w badaniu *EXACTLE* – produkt Prolastin®, dożylnie w dawce 60 mg/kg masy ciała na tydzień (szczegółowy opis zawiera poniższa tabela).

Tabela 15. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania AAT vs PBO; badania *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
Produkt: Respreeza (alfa1-antytrypsyna)			
<i>RAPID</i>	<p>AAT (alfa1-antytrypsyna) dożylnie 60 mg/kg mc. Podawana co tydzień (Respreeza; CSL Behring, PA, USA), przez 24 miesiące;</p> <p>w wyjątkowych przypadkach dopuszczano zmianę dawki na 120 mg/kg mc. podawanej co dwa tygodnie</p>	PBO dożylnie, dopasowane do AAT	zabroniona jakkolwiek dodatkowa terapia uzupełniająca
<ul style="list-style-type: none"> ▪ AAT i PBO zapakowane identycznie, oznaczone zgodnie z numerami chorych wynikającymi z randomizacji ▪ w ośrodkach spoza USA chorzy, którzy ukończyli etap z podwójnym zaślepieniem (w obu grupach), mogli otrzymać terapię AAT przez kolejne 2 lata, bez zaślepienia; ośrodki te włączono ze względu na brak dostępu do terapii AAT w tych krajach 			
Produkt: Prolastin lub Alfalastin (alfa1-antytrypsyna)			
<i>Dirksen 1999</i>	<p>AAT (alfa1-antytrypsyna) dożylnie 250 mg/kg mc. co 4 tygodnie (Alfalastin®; <i>Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies</i>, Lille, France) przez ≥ 3 lata</p>	<p>PBO dożylnie – ludzka albumina w roztworze izotonicznym w dawce 625 mg/kg mc. co 4 tygodnie (Ph.Eur., <i>Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies</i>, Lille, France) przez ≥ 3 lata</p>	nie podano informacji
<ul style="list-style-type: none"> • średni czas ekspozycji na AAT: 2,52 (zakres: 0,9-4,2) lat, na PBO: 2,55 (zakres: 0,9-3,9) lat[^] 			

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
	AAT (alfa1-antytrypsyna) dożylnie 60 mg/kg mc. podawana co tydzień (Prolastin®; Talecris Biotherapeutics, Inc., Research Triangle Park, NC, USA), przez około 30 miesięcy	PBO dożylnie – albumina (2%)	nie podano informacji
EXACTLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AAT i PBO zapakowane identycznie w nieprzezroczyste opakowania (celem zamaskowania koloru substancji, który różnił się dla obu interwencji), wstrzykiwane w takiej samej objętości ▪ średni czas ekspozycji na AAT: 2,23 (zakres: 1,1-2,6) lat, na PBO: 2,18 (zakres: 0,8-2,6) lat[^] / mediana czasu ekspozycji na AAT: 127 tygodni, na PBO: 108 tygodni ▪ stosowane interwencje mogły zostać przedłużone o 6 miesięcy u chorych, wyrażających zgodę na dalszy udział w badaniu 		

[^] dane z publikacji *Stockley 2010*; łącznie dla obu badań średni czas ekspozycji na AAT: 2,36 (zakres: 0,9-4,2) lat, na PBO: 2,33 (zakres: 0,9-3,9) lat.

W próbie *RAPID* podwójne zaślepienie wprowadzono dzięki identycznym opakowaniom interwencji i placebo, identyfikowanych tylko za pomocą numeru pacjenta. Lek/placebo rozpuszczony był w jałowej wodzie do wstrzykiwań i umieszczony w worku pokrytym nieprzezroczystą osłoną, przygotowany przez osobę nie mającą kontaktu z pacjentami (pielęgniarki lub farmaceutę). W trakcie badania monitorowano przestrzeganie zaślepienia, które utrzymywano do zakończenia analizy. Zaślepienie wprowadzono w stosunku do chorych, personelu medycznego, osób wykonujących pomiary i ocenę punktów końcowych. Zaślepienie nie było utrzymywane wobec komisji monitorującej dane dotyczące bezpieczeństwa. W ośrodkach spoza USA chorzy, którzy ukończyli etap z podwójnym zaślepieniem (w obu grupach), mogli otrzymać terapię AAT przez kolejne 2 lata, bez zaślepienia (*open-label* – faza *RAPID-OLE*); włączono te ośrodki ze względu na brak dostępu do terapii AAT w tych krajach. Ostatnia wizyta w trakcie fazy RCT badania była jednocześnie pierwszą wizytą fazy rozszerzonej – nie wymagano okresu wymywania leku (*washout period*).

W badaniu *Dirksen 1999* placebo stanowiła ludzka albumina w roztworze izotonicznym w dawce 625 mg/kg mc. co 4 tygodnie. Nie podano dodatkowych informacji na temat stosowanej interwencji i zaślepienia.

W próbie *EXACTLE* placebo stanowiła albumina 2%. Zaślepienie utrzymywano do zakończenia analizy, w stosunku do chorych, personelu medycznego, osób wykonujących pomiary i ocenę punktów końcowych. Zaślepienie utrzymywano dzięki podawaniu tej samej objętości interwencji w przeliczeniu na masę ciała, bez wizualnie widocznych różnic pomiędzy AAT a PBO (różnice w kolorze maskowano przy użyciu

nieprzezroczystych opakowań). Zaślepienia nie wprowadzono u personelu aptecznego przygotowującego interwencje oraz monitorującej go osoby.

W badaniu *RAPID* zabroniona była jakakolwiek inna terapia uzupełniająca niedobów AAT, w pozostałych próbach nie podano informacji na ten temat. Nie ograniczono natomiast w żadnym z badań możliwości stosowania leczenia towarzyszącego, leczenia zaostrzeń POChP, jak również przewlekłego leczenia objawowego POChP zgodnie ze stopniem zaawansowania choroby i obowiązującymi wytycznymi.

5.4 Skuteczność kliniczna

We włączonych badaniach analiza skuteczności wykonana była w populacji ITT (chorzy poddani randomizacji), z wyjątkiem analizy zmian gęstości tkanki płuc w badaniach *RAPID* i *EXACTLE*, która wykonywana była w populacji mITT: *RAPID* – populacja ITT z wykluczeniem chorych bez co najmniej dwóch pomiarów; *EXACTLE* – populacja ITT bez chorych z < 2 prawidłowo wykonanymi (*valid*) pomiarami – wymagano poprawnych pomiarów początkowych i z okresu ≥ 12 miesięcy obserwacji.

W badaniu *RAPID-OLE* wykonano analizy w populacji ITT, którą zdefiniowano jako wszystkich pacjentów włączonych do fazy rozszerzonej oraz w populacji pacjentów z kompletem wyników (*completer population*), mających ≥ 2 prawidłowo wykonane pomiary z wizyt w 1 dniu fazy RCT i w 48 miesiącu fazy rozszerzonej.

Chorzy uczestniczący w próbie *Dirksen 1999*, poza badaniami spirometrycznymi wykonywanymi w laboratoriach, wykonywali pomiary spirometryczne samodzielnie w domu (*PASS*, z ang. *Patient-administered Serial Spirometry*), otrzymawszy uprzednio szczegółowy instruktaż wykonywania takich pomiarów. Chorzy wykonywali pomiary rano i wieczorem przez cały okres badania.

W badaniu *Dirksen 1999* wartości prezentowano w postaci średnich i SE, na podstawie których autorzy raportu obliczali wartości SD (celem umożliwienia porównania z danymi z pozostałych badań). W badaniu podano również średnie różnice zmian pomiędzy grupami wraz z SE. Wartości te przedstawiono za autorami próby oraz obliczono samodzielnie MD razem z 95% CI dla różnicy zmian między grupami. W przypadku próby *EXACTLE* niektóre wartości SD zostały obliczone na podstawie dostępnych 95% przedziałów ufności, co zostało odpowiednio zaznaczone w opisie wyników.

Dodatkowo zaprezentowano wyniki łącznej analizy surowych danych z badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*, ogółem dla 119 chorych (publikacja *Stockley 2010*). Dane od 6 pacjentów z badania *EXACTLE* wykluczono z analizy, ponieważ uczestniczyli oni wcześniej w badaniu *Dirksen 1999*.

W tabeli poniżej podsumowano punkty końcowe opisywane w dalszych rozdziałach, wraz z ich ogólną charakterystyką. Szczegóły odnośnie danego punktu końcowego przedstawiono w odpowiednich rozdziałach opisujących wyniki dla tych punktów końcowych.

Tabela 16. Zestawienie punktów końcowych w ocenianych badaniach

Punkt końcowy	Opis
Ocena progresji rozedmy płuc w obrazie TK	<p>W ramach tej kategorii oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> Utratę gęstości tkanki płuc w obrazie TK Utratę objętości i masy płuc w obrazie TK <p>Ocenę tych parametrów prowadzono w oparciu o histogramy rozkładu wokseli w skanach płuc wykonanych przy użyciu obrazowania tomografii komputerowej, wykonywanych przy różnym wypełnieniu płuc powietrzem (pomiar TLC, FRC lub kombinacja tych pomiarów). Przedstawiono zmiany ocenianych parametrów w trakcie okresu obserwacji badania, a także obliczone średnioroczne wartości zmian, reprezentujące roczną utratę gęstości, objętości lub masy płuc. Szczegóły odnośnie zastosowanych metod pomiarów, modeli statystycznych oraz czynników dopasowania stosowanych w poszczególnych badaniach podano na początku rozdziału prezentującego wyniki oceny densytometrycznej (zob. również rozdział w załączniku)</p>
Ocena zaostrzeń POChP	<p>W ramach tego punktu końcowego oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnioroczną liczbę zaostrzeń POChP Czas do pierwszego zaostrzenia Ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP <p>Szczegółowe definicje zaostrzeń choroby przedstawiono w rozdziale poświęconym ocenie tego punktu końcowego</p>
Zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ (<i>St George's Respiratory Questionnaire</i>)	<p>Zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ (oraz jego poszczególnych domen) od wartości początkowej do końca obserwacji – ocena wpływu leczenia na raportowaną przez pacjentów jakość życia zależną od choroby (HRQoL).</p> <p>Wyższy wynik oceny oznaczał pogorszenie jakości życia, natomiast minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi 4 punkty.</p>
Ocena czynności płuc w wynikach parametrów spirometrycznych	<p>W ramach tego punktu końcowego oceniano parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa (FEV₁, z ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>) natężona pojemność życiowa (FVC, z ang. <i>forced vital capacity</i>) pojemność życiowa płuc (VC, z ang. <i>vital capacity</i>) zdolność dyfuzji gazów w płucach (DL_{CO}, z ang. <i>diffusion lung capacity for carbon monoxide</i>) współczynnik dyfuzji tlenu węgla (K_{CO}, ang. <i>carbon monoxide transfer coefficient</i>) <p>Przedstawione parametry spirometryczne oceniano zarówno w kontekście absolutnych zmian, jak również zmian procenta należnych (dla danego wieku i płci) wartości tych parametrów. Oceniano zarówno zmiany w danym okresie leczenia, jak również średnioroczne zmiany wybranych parametrów</p>
Ocena wydolności fizycznej	<p>Punkt końcowy oceniany jedynie w badaniu <i>RAPID</i>: ocenę wydolności fizycznej wykonywano u chorych za pomocą stopniowanego marszowego testu wahadłowego ISWT (z ang. <i>incremental shuttle walk test</i>). W teście ocenia się odległość pokonaną przez chorego w danej jednostce czasu w metrach, jego zwiększenie się w kolejnych pomiarach oznacza poprawę wydolności fizycznej (szczegółowy opis testu znajduje się w załączniku)</p>
Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc	<p>Punkt końcowy oceniany jedynie w badaniu <i>RAPID</i>: oceniano czas do wystąpienia zgonu pacjenta lub konieczności wykonania przeszczepienia płuc</p>
Stężenie AAT w surowicy	<p>Punkt końcowy oceniany jedynie w badaniu <i>RAPID</i>: ocena stężenia AAT w surowicy w teście antygenowym – ilościowa oraz w teście czynnościowym (<i>functional</i>) – aktywność</p>

5.4.1 Progresja rozedmy płuc w pomiarze gęstości tkanki płucnej w TK

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

W badaniach oceniających postęp rozedmy najczęściej uzyskuje się obraz całych płuc w TK, co pozwala na wizualną ocenę obecności i ciężkości rozedmy, a następnie można oszacować wskaźniki densytometryczne w oparciu o rozkład częstości występowania wokseli, co ściśle jest związane z patomorfologiczną obecnością rozedmy. Gęstość płuc zmniejsza się wraz z postępem rozedmy, z powodu utraty masy płuc w związku z ciągłą proteolitycznym niszczeniem tkanki oraz hiperinflacją (rozdęciem) płuc wtórnie do zmian w ich podatności. W praktyce, wykorzystując histogram (rozkład częstości występowania) wokseli można oszacować wskaźnik VI-950 (*voxel index*) definiowany jako odsetek wokseli poniżej wartości -950 HU, który to powiększa się z progresją rozedmy. Innym podejściem jest określenie punktu 15 percentyla (PD15), definiowanego jako wartość odcięcia, poniżej której jest rozmieszczonych na histogramie 15% wokseli o najniższej gęstości. Ten punkt odcięcia przesuwa się w kierunku coraz bardziej ujemnych wartości wraz ze wzrostem rozedmy (Parr 2004, Parr 2008, Parr 2017). Wskaźnik PD15 został wybrany na podstawie wyników wcześniejszych badań oraz opinii ekspertów (Parr 2009, Parr 2017). Ponadto dostępne dane wskazują, że bardziej właściwym sposobem pomiaru jest wykonywanie badania TK przy pełnym wdechu (co odpowiada TLC), natomiast pomiary przy wstrzymanym wydechu (FRC) służą głównie ocenie pułapki powietrznej i są mniej przydatne w densytometrii, gdyż nie odróżniają obszarów o niskiej gęstości spowodowanych pułapką powietrzną od obszarów o niskiej gęstości z powodu rozedmy (Parr 2017). Należy podkreślić, że densytometria tkanki płucnej jest powszechnie uznawana za sposób oceny postępu rozedmy, a powtarzalne pomiary gęstości płuc za pomocą TK zostały uznane za właściwy i klinicznie znaczący punkt końcowy w ocenie terapii uzupełniającej przy zastosowaniu alfa1-antytrypsyny i dopuszczone jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych (Parr 2017, FDA 2009).

W badaniu *RAPID* głównym punktem końcowym była ocena rocznej utraty gęstości płuc obliczona na podstawie przesunięcia wartości 15. percentyla histogramu gęstości płuc (PD15, czyli takiej wartości, poniżej której znajduje się 15% wszystkich uzyskanych wyników) w wyniku obrazowania TK. Ocenę wykonywano przy pełnym wdechu, czyli płucach wypełnionych powietrzem w objętości zbliżonej do całkowitej pojemności płuc (pomiar TLC, z ang. *Total Lung Capacity*) oraz przy pełnym wydechu, czyli płucach wypełnionych objętością powietrza zbliżoną do czynnościowej pojemności zalegającej (pomiar FRC, z ang. *Functional Residual Capacity*), na początku obserwacji oraz po 3, 12, 21 i 24 miesiącach. Gęstość płuc mierzona w jednostkach Hounsfielda transformowano na jednostkę gęstości g/l. Główny wynik stanowiła uśredniona analiza wyników pomiaru gęstości płuc TLC i FRC (analiza ogółem, TLC/FRC).

Analizę głównego punktu końcowego wykonano modelem efektów mieszanych (*mixed-effect model*), w którym zmiennymi zależnymi (*dependent variable*) była wartość pomiaru PD15 na początku oraz po 3, 12, 21 i 24 miesiącach obserwacji; zmiennymi niezależnymi o charakterze nielosowym (*fixed effects of independent variables*) były pomiar PD15 przy TLC lub FRC, kraj, czas od momentu randomizacji, leczenie i zależność leczenia i czasu (*treatment-by-time interaction*); czynnikami losowymi (*random coefficients*) byli pacjenci oraz zależność wyniku dla danego pacjenta od czasu (*patient-by-time interaction*). Obliczano procentową redukcję gęstości płuc w odniesieniu do grupy placebo dla wszystkich trzech metod pomiaru gęstości płuc (TLC, FRC i TLC/FRC). Główny punkt końcowy analizowano w populacji mITT, z wykluczeniem chorych bez dostępnych co najmniej dwóch pomiarów TK oraz w populacji *per-protocol* – z wykluczeniem chorych z poważnym złamaniem protokołu. Wykonanie analizy wstępnej (*interim*) w fazie dodatkowej zaplanowano w momencie, gdy $\geq 50\%$ chorych będzie miało wykonane ≥ 2 pomiary gęstości płuc w TK w dwóch różnych punktach czasowych; analizę powtórzono, gdy $\geq 75\%$ chorych spełniło te kryteria. Korzystając z danych z fazy z podwójnym zaślepieniem autorzy badania wykonali również analizę *post-hoc* (opis w rozdziale poniżej) metodą analizy regresji krokowej (*stepwise regression analysis*) celem ustalenia czynników mających wpływ na stężenie AAT w surowicy oraz relacji pomiędzy uzyskiwanym stężeniem i skutecznością AAT.

W próbie *RAPID-OLE* pierwotnie nie sformułowano żadnej hipotezy statystycznej ze względu na typ badania (faza wydłużona dla badania *RAPID*, w której wszyscy chorzy otrzymywali AAT). Ostatecznie, plan analizy statystycznej został zaktualizowany w celu oceny wpływu leczenia na przebieg choroby. Przeprowadzone analizy miały charakter eksploracyjny i *post-hoc*. Główną zmienną stanowiącą punkt końcowy (*primary outcome variable*) była, tak jak w fazie RCT, ocena rocznej utraty gęstości płuc, obliczona na podstawie przesunięcia wartości 15. percentyla histogramu gęstości płuc przy TLC. Dodatkowo dokonano oceny tego punktu w FRC oraz w łącznej analizie TLC i FRC (wyniki przedstawione jako wspierające punkty końcowe [*supportive endpoints*]). Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano całkowitą (*absolute*) i procentową zmianę gęstości płuc na podstawie wartości PD15. Przedstawiono też analizę szybkości utraty gęstości płuc w zależności od stosowania terapii. Ustalono próg szybkiej utraty gęstości tkanki płuc > 2 g/l w oparciu o wskaźnik najszybszej utraty gęstości płuc raportowany na podstawie wyników pacjentów biorących udział w fazie RCT.

Aby porównać różnice rocznej utraty gęstości płuc u pacjentów otrzymujących w ramach badania *RAPID* placebo (a więc grupy rozpoczynającej później [dopiero w fazie wydłużonej] terapię ATT, określanej jako *delayed-start group*, DSG) i chorych przyjmujących AAT w ramach próby *RAPID* (grupa rozpoczynająca

wcześniej leczenie AAT, już w ramach badania podstawowego, określana jako *early-start group*, ESG), badacze połączyli dane z analiz z obu faz badania (RCT i OLE) i zastosowali analizę z wykorzystaniem modelu mieszanego regresji (*separate mixed-effects regression model*), z dodatkową analizą wrażliwości w każdej z grup. Badacze analizowali dane z obu faz badania w celu ich porównania, tak by wykryć różnice w zmianie gęstości płuc pomiędzy grupami pacjentów (ESG i DSG w fazie rozszerzonej, AAT i PBO w fazie RCT), zakładając poziom istotności $p < 0,025$ dla testów jednostronnych i $p < 0,05$ dla testów dwustronnych. Porównywano dane z trzech okresów czasowych: między 1 dniem a 24 miesiącem (faza RCT), między 24 a 48 miesiącem (faza rozszerzona) oraz między 1 dniem a 48 miesiącem (RCT+OLE). Dodatkowo, badacze porównali wskaźniki progresji choroby pomiędzy grupą ESG i DSG między 24 a 48 miesiącem badania. Autorzy wykonali także analizę wrażliwości w grupie 40 pacjentów, którzy wzięli udział w fazie RCT i nie przystąpili do fazy rozszerzonej – wyniki były nieistotne statystycznie, nie przedstawiono ich w publikacji.

W badaniu *Dirksen 1999* ocena parametrów densytometrycznych była standaryzowana za pomocą logarytmu objętości płuc (ang. *log-transformed lung volume*) celem wprowadzenia poprawki dla różnic objętości płuc pomiędzy poszczególnymi skanami. Jako główną miarę efektu ocenianego w badaniu wybrano roczną utratę gęstości płuc, obliczaną na podstawie wartości 15. percentyla histogramu gęstości płuc (PD15) dla oceny całych płuc oraz wartość dla pojedynczej warstwy mierzonej 5 cm poniżej ostrogi tchawicy. Wpływ terapii na wartość ocenianego parametru obliczano za pomocą modelu regresji (*random effects regression model*), w którym zmiennymi zależnymi (*effect variables*) były: pomiary czynności płuc i parametry densytometryczne mierzone w TK; zmiennymi niezależnymi (*explanatory variables*) były: czas, narodowość i grupa; kowariatę stanowiła objętość płuc. Czynnikiem losowym (*random effects*) był indywidualny poziom i tempo utraty gęstości płuc dla pojedynczego pacjenta. Ocena zmiany gęstości płuc w trakcie całego okresu leczenia stanowiła dodatkowy punkt końcowy w próbie *Dirksen 1999*. Warto zaznaczyć, że w badaniu *Dirksen 1999* pomiary wykonywano w czasie wstrzymanego oddechu (u chorych z rejestru holenderskiego) lub w trakcie spokojnego oddychania (rejestr duński) (*Stockley 2010*), natomiast w badaniach *RAPID* i *EXACTLE* na maksymalnej pojemności w czasie wstrzymanego wdechu. Dodatkowo, w próbie *Dirksen 1999* u chorych z rejestru duńskiego pomiar przeprowadzano przy objętości zbliżonej do FRC, natomiast chorzy z rejestru holenderskiego mieli pomiar wykonywany przy 75% TLC – uznano więc, że analiza densytometryczna w badaniu była analogiczna z analizą TLC/FRC.

W badaniu EXACTLE postęp rozedmy płuc oceniano na podstawie zmian wartości 15. percentyla gęstości płuc (PD15), szacowanych w oparciu o histogram wartości poszczególnych wokseli (jednostkowa objętość skanu TK) w obrazie TK całych płuc (*TLC-adjusted*). Skany wykonywano 30 minut po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (maksymalnie do 4 godzin po). Tuż przed pomiarem pacjent wykonywał 3 głębokie oddechy celem zapewnienia wentylacji obszarów płuc, które są podatne na zmiany niedodmowe (*atelectatic changes*). Powtarzalność objętości pojedynczego wdechu w trakcie pomiaru (*level of inspiration*) w trakcie wykonywania skanów ma istotny wpływ na ocenę gęstości płuc i zmniejsza powtarzalność wyniku pomiaru TK. W badaniu oceniono 2 metody służące ustandaryzowaniu wartości densytometrii dla całkowitej objętości płuc (TLV, z ang. *Total Lung Volume*), mierzonej w TK, a dane były analizowane dwoma różnymi metodami statystycznymi, co skutkowało uzyskaniem wyników 4 różnych zestawów metod. W metodzie 1 i 3 wartość PD15 była dopasowywana indywidualnie dla każdego chorego z wykorzystaniem stosunku TLV do TLC (przewidywana całkowita pojemność płuc) („dopasowanie fizjologiczne”). W metodach 2 i 4 dopasowanie wykonywano przez uwzględnienie logarytmu TLV jako kowariaty w modelu statystycznym („dopasowanie statystyczne”).

W metodzie 1 i 2 do oceny różnic pomiędzy analizowanymi grupami wykorzystano model regresji dla efektów losowych (*random coefficient regression model*): Metoda 1: PD15 z dopasowaniem na TLC na podstawie skanów TK jako zmiennej zależnej (*dependent variable*); czynniki stałe (*fixed effects*): leczenie, ośrodek i zależność wyniku danego leczenia od czasu; czynniki losowe (*random effects*): odległość między pęcherzykami (*intercept*) oraz czas. Metoda 2: zmienna zależna: PD15 w skanach TK; czynniki stałe: leczenie, ośrodek i zależność wyniku danego leczenia od czasu; zmienna zależna od czasu (*time-dependent covariate*): logarytm TLV; czynniki losowe: odległość między pęcherzykami (*intercept*) oraz czas. Oszacowany średni spadek w grupach reprezentuje zmianę gęstości płuc w czasie. Różnica pomiędzy grupami oznacza różnicę w spadku gęstości płuc pomiędzy dwoma grupami i jest uważana za ekwiwalent różnicy w częstotliwości progresji rozedmy płuc.

W metodach 3 i 4 wykorzystuje się tylko początkowy i ostatni dostępny skan TK (główny efekt w modelu ANCOVA), z uwzględnieniem dopasowania fizjologicznego (metoda 3) lub z uwzględnieniem logarytmu TLV (metoda 4) jako kowariaty w modelu. Metoda 3: zmienna zależna: zmiana od wartości początkowej do ostatniego skanu TK wartości PD15 z dopasowaniem pod względem TLC; czynniki stałe: leczenie i ośrodek; kowariata: wartość wyjściowa ocenianego parametru. Metoda 4: zmienna zależna: zmiana od wartości początkowej do ostatniego skanu TK wartości PD15; czynniki stałe: leczenie i ośrodek; kowariaty: zmiana logarytmu TLV mierzonego w TK i wartości wyjściowe ocenianych parametrów.

W badaniu *EXACTLE* ocena gęstości płuc za pomocą metody 1 stanowiła główny punkt końcowy, ocena metodami 2, 3 i 4 stanowiła dodatkowe punkty końcowe związane z pomiarami TK. Pozostałe punkty końcowe analizowano modelem regresji dla efektów losowych (*random coefficient model*) lub testem Cochrańa-Mantel-Haenszela.

W badaniu *EXACTLE* ogółem 15 skanów było uznanych za błędne z technicznego punktu widzenia, co skutkowało brakiem wymaganej liczby (przynajmniej dwóch) skanów u 6 pacjentów. Chorzy ci zostali wykluczeni z analizy mITT.

5.4.1.1 Średnioroczna utrata gęstości tkanki płucnej

W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące średniej rocznej zmiany gęstości płuc w poszczególnych badaniach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 17. Średnia zmiana gęstości płuc [g/l]; AAT vs PBO; badania *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

Badanie	N	AAT		N	PBO		MD (95% CI), p
		Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]		Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC/FRC							
<i>RAPID</i>	92	46,6 (15,6)	-1,50 (2,11*)	85	49,8 (15,1)	-2,12 (2,21*)	0,62 (-0,02; 1,26), p = 0,06
<i>Dirksen 1999</i> [^]	28	67,7 (22,07*)	-1,50 (2,17*)	28	73,0 (25,29*)	-2,57 (2,17*)	1,07 (-0,07; 2,21)**; p = 0,07
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC							
<i>RAPID</i>	92	45,5 (15,8)	-1,45 (2,21*)	85	48,9 (15,5)	-2,19 (2,30*)	0,74 (0,06; 1,42), p = 0,03
<i>EXACTLE</i> (metoda 1)	36	bd.	-1,384 (1,96*) ^{^^}	35	bd.	-2,241 (2,0*) ^{^^}	0,857 (-0,065; 1,778), p = 0,068
<i>EXACTLE</i> (metoda 2)	36	bd.	-1,114 (1,54*) ^{^^}	35	bd.	-1,814 (1,58*) ^{^^}	0,700 (-0,028; 1,427), p = 0,059
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar FRC							
<i>RAPID</i>	92	47,6 (15,7)	-1,54 (2,30*)	85	50,7 (15,0)	-2,02 (2,40*)	0,48 (-0,22; 1,18), p = 0,18
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC/FRC warstwa 5 cm poniżej ostrogi płuc							
<i>Dirksen 1999</i> [^]	28	66,7 (22,81*)	-1,90 (2,49*)	28	72,8 (24,13*)	-2,74 (2,43*)	0,83 (-0,45; 2,13)**; p = 0,21

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** przedział ufności obliczono na podstawie wartości SE, która wynosiła 0,58 w przypadku oceny całych płuc, oraz 0,66 w przypadku oceny warstwy 5 cm poniżej ostrogi płuc;

[^] w przypadku chorych z rejestru duńskiego podano, że pomiar przeprowadzono przy objętości zbliżonej do FRC, natomiast chorzy z rejestru holenderskiego mieli pomiar wykonywany przy 75% TLC;

^{^^} SD obliczono na podstawie podanych 95% przedziałów ufności dla średniej zmiany: w metodzie nr 1 wyniosły one -2,023; -0,745 w grupie AAT oraz -2,905; -1,577 w grupie PBO, w metodzie nr 2 -1,618; -0,611 w grupie AAT oraz -2,339; -1,289 w grupie PBO.

W żadnym z ocenianych badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w wielkości zmian gęstości płuc ogółem. Roczne tempo utraty gęstości płuc było podobne między analizowanymi grupami i wyniosło odpowiednio dla leku Respreeza: -1,50 g/l vs -2,12 g/l, MD = 0,62 g/l (95% CI: -0,02; 1,26), $p = 0,06$ oraz dla produktów Prolastin lub Alfalastin, w badaniu *Dirksen 1999*: -1,50 g/l vs -2,57 g/l, MD = 1,07 g/l (95% CI: SE; 0,58), $p = 0,07$ oraz w badaniu *EXACTLE*: -1,384 g/l vs -2,241 g/l, MD = 1: 0,857 g/l (95% CI: -0,065; 1,778), $p = 0,068$.

W badaniu *RAPID* nie odnotowano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w rocznym tempie utraty gęstości płuc w pomiarze FRC: -1,54 g/l vs -2,02 g/l, MD = 0,48 g/l (95% CI: -0,22; 1,18), $p = 0,18$, odpowiednio dla AAT i PBO.

Natomiast pomiar gęstości wykonany w pomiarze TLC wskazywał na istotnie mniejszą roczną utratę gęstości tkanki płuc w grupie AAT w porównaniu do PBO, odpowiednio -1,45 g/l vs -2,19 g/l, MD = 0,74 g/l (95% CI: 0,06; 1,42), $p = 0,03$. Względne zmniejszenie tempa utraty gęstości płuc w ciągu roku w grupie AAT wobec PBO wyniosło więc 29% (95% CI: 0,93; 76,4) w przypadku ogólnego pomiaru, oraz 34% (95% CI: 2,2; 84,5) w przypadku pomiaru przy TLC.

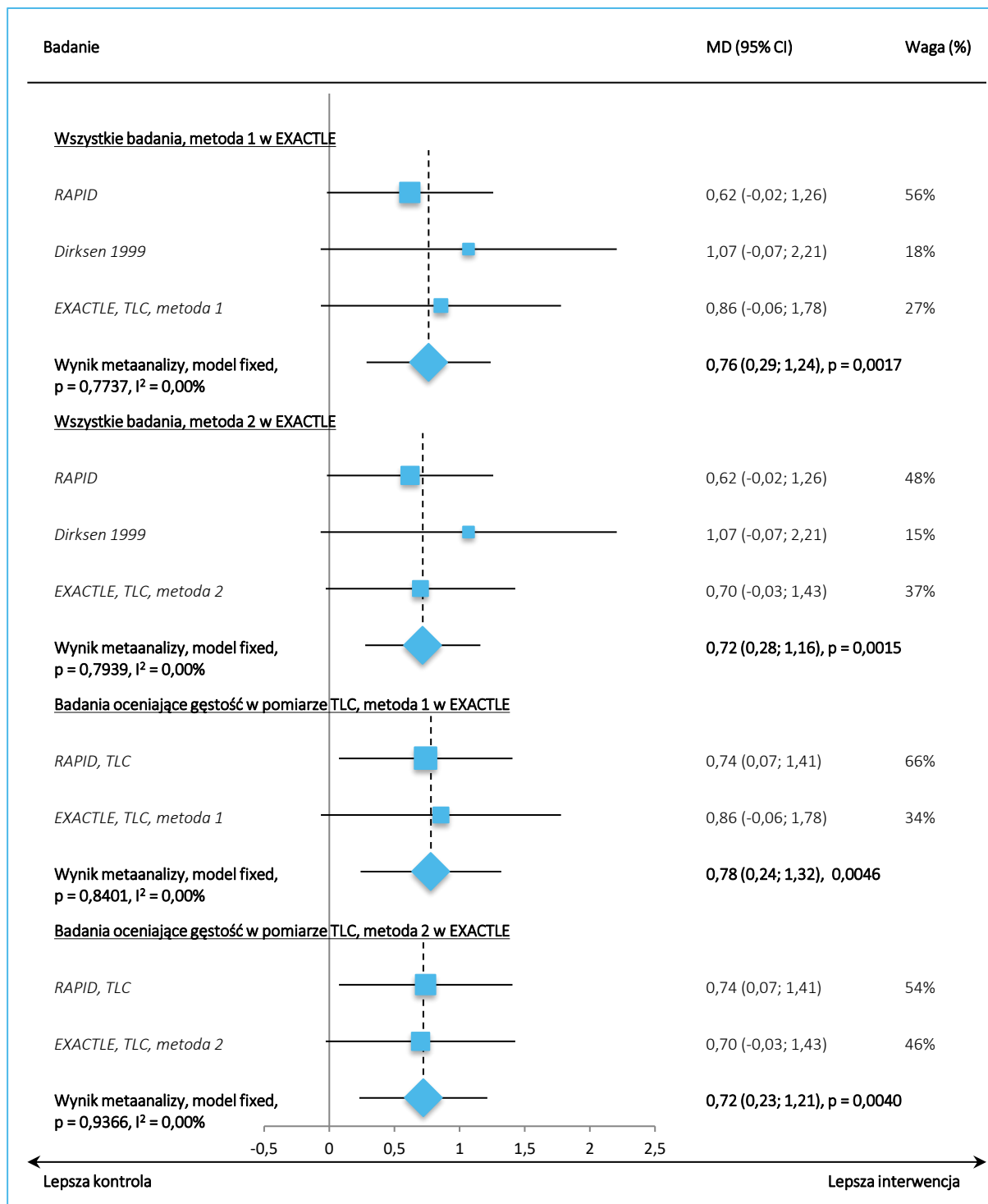
W próbie *Dirksen 1999* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w rocznej utracie gęstości płuc dla pomiaru warstwy 5 cm poniżej ostrogi płuc, MD = 0,83 g/l (SE: 0,66), $p = 0,21$.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki przeprowadzonych metaanaliz dla oceny średniej rocznej utraty gęstości tkanki płuc, wyrażonej przez zmianę 15 percentyla (PD15) w wynikach obrazowania z użyciem tomografii komputerowej (TK), na podstawie danych z badań *RAPID*, *Dirksen 1999* i *EXACTLE*. Wykonano łącznie 4 metaanalizy, wykorzystując wyniki z badania *EXACTLE* obliczane metodą 1 i 2. W badaniu tym konieczne było przeliczenie 95% CI dla zmian wewnątrz grupy na SD, w związku z czym wykonano analizy wrażliwości, w których obliczenia wykonano metodą odwrotnych wariacji (wykorzystanie wyników różnicy między grupami).

W każdej z przeprowadzonych metaanaliz odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść AAT. Każda z metaanaliz wykonana została modelem efektów stałych, ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych. Średnia roczna utrata gęstości płuc była istotnie statystycznie

mniejsza u chorych otrzymujących AAT w porównaniu do stosowania PBO; dla głównej analizy MD = 0,76 (95% CI: 0,29; 1,24), p = 0,0017. W pozostałych analizach uzyskano podobne wyniki.

Wykres 4. Średnia roczna utrata gęstości tkanki płuc – metaanaliza danych z badań *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.



Wcześniejsze publikacje wykazały, że zmienność wyniku pomiaru gęstości płuc w TK mierzona przy TLC jest mniejsza niż dla pomiaru przy FRC (Stoel 2004, Parr 2008 za Chapman 2015). Potwierdzono to również w badaniu *RAPID*, w którym wartości SD dla PD15 były najmniejsze w pomiarach przy TLC – wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 18. Gęstość płuc – wartość 15 percentyla (PD15) bez dopasowania na początku badania i po 24 miesiącach obserwacji; populacja ogólna; badanie *RAPID*.

Rodzaj pomiaru	Średnia wartość początkowa (SD), N = 173	Średnia wartość końcowa (SD), N = 151
Pomiar przy TLC	41,2 (16,2)	38,1 (14,9)
Pomiar przy FRC	55,2 (23,2)	52,0 (22,6)
Ogółem	48,2 (19,1)	45,2 (18,5)

5.4.1.2 Średnioroczna utrata gęstości tkanki płucnej w dłuższym okresie leczenia – badanie *RAPID-OLE*

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące średniej rocznej zmiany gęstości płuc w fazie rozszerzonej padania *RAPID* (*RAPID-OLE*).

Tabela 19. Średnia roczna zmiana gęstości płuc [g/l]; ESG vs DSG późniejsza; badanie *RAPID-OLE*.[^]

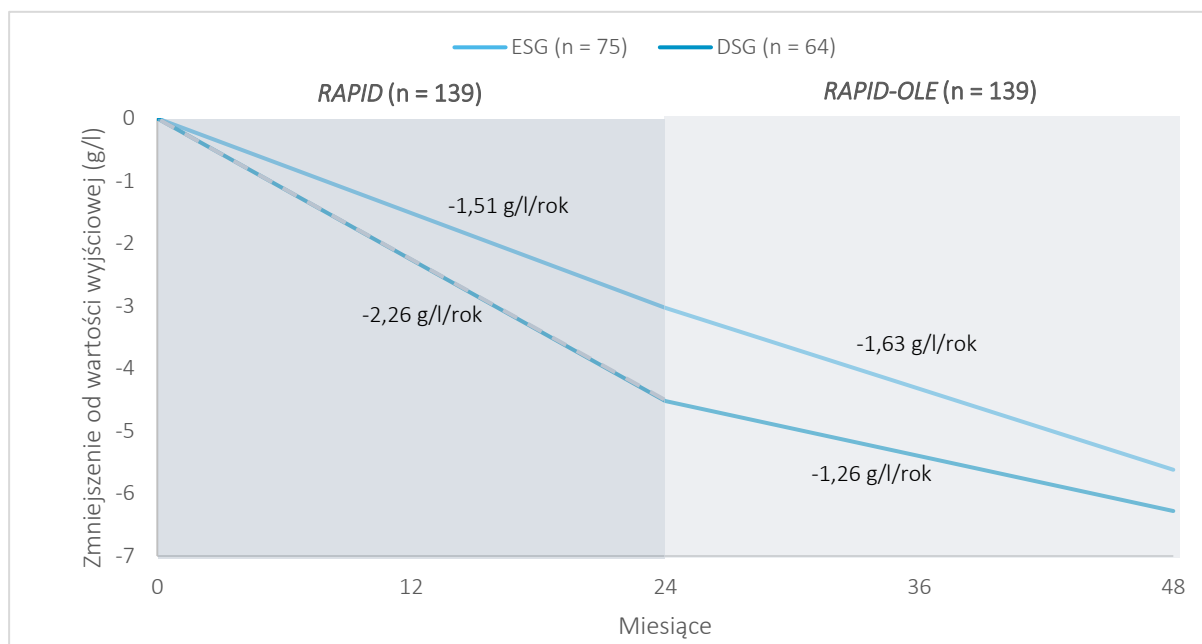
Oceniany parametr	Średnia zmiana (SE) [g/l]				MD (95% CI), p jednostronne	
	n/N	ESG	n/N	DSG		
Populacja ITT						
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC	faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca)	73/76	-1,51 (0,25)	62/62	-2,26 (0,27)	0,75 (0,03; 1,47), p = 0,0210
	faza rozszerzona (od 24 miesiąca do 48 miesiąca)	73/76	-1,63 (0,27)	62/62	-1,26 (0,29)	-0,37 (-1,16; 0,42), p = 0,8233
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC/FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca)	73/76	-1,55 (0,24)	62/62	-2,16 (0,26)	0,60 (-0,09; 1,30), p = 0,0447
	faza rozszerzona (od 24 miesiąca do 48 miesiąca)	73/76	-1,63 (0,28)	62/62	-1,35 (0,30)	-0,28 (-1,09; 0,53), p = 0,7519
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca)	73/76	-1,60 (0,26)	62/62	-2,05 (0,28)	0,45 (-0,31; 1,21), p = 0,1235
	faza rozszerzona (od 24 miesiąca do 48 miesiąca)	73/76	-1,66 (0,32)	62/62	-1,48 (0,33)	-0,18 (-1,09; 0,74), p = 0,6482

Oceniany parametr	Średnia zmiana (SE) [g/l]				MD (95% CI), p jednostronne	
	n/N	ESG	n/N	DSG		
Pacjenci z kompletem wyników (<i>completer population</i>)						
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC	faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca)	63/63	bd.	58/58	bd.	0,75 (-0,03; 1,53), p = 0,0291
	faza rozszerzona (od 24 miesiąca do 48 miesiąca)	63/63	bd.	58/58	bd.	-0,17 (-0,93; 0,59), p = 0,6715
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar TLC/FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca)	63/63	bd.	58/58	bd.	0,52 (-0,23; 1,28), p = 0,0870
	faza rozszerzona (od 24 miesiąca do 48 miesiąca)	63/63	bd.	58/58	bd.	-0,11 (-0,88; 0,66), p = 0,6094
Średnia roczna utrata gęstości płuc; pomiar FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca)	63/63	bd.	58/58	bd.	0,29 (-0,53; 1,12), p = 0,2412
	faza rozszerzona (od 24 miesiąca do 48 miesiąca)	63/63	bd.	58/58	bd.	-0,01 (-0,87; 0,85), p = 0,5114

[^] wyniki analizy modelu mieszanego regresji, zastosowanych dla każdej z faz badania.

Średnia roczna utrata gęstości płuc była istotnie mniejsza w trakcie trwania fazy RCT w grupie ESG, w porównaniu do grupy DSG: -1,51 (SE: 0,25) vs -2,26 (SE: 0,27): MD = 0,75 (95% CI: 0,03; 1,47), p = 0,0210. W przypadku pozostałych pomiarów nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Utratę gęstości tkanki płucnej w fazie podstawowej badania *RAPID* oraz w fazie wydłużonej tego badania przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 5. Średnia roczna utrata gęstości tkanki płuc w fazie podstawowej i w fazie wydłużonej (OLE) badania *RAPID*.



W publikacji *McElvaney 2017* przedstawiono także porównanie średnich rocznych zmian w gęstości płuc pomiędzy grupami: AAT i PBO (faza RCT) oraz ESG i DSG (faza OLE), a także u pacjentów przyjmujących interwencje w trakcie całego badania (AAT fazy RCT i ESG fazy OLE) oraz u chorych randomizowanych do grupy placebo, otrzymujących leczenie tylko w rozszerzonej fazie badania (PBO fazy RCT i DSG fazy OLE). Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ocena różnic średnich rocznych zmian w gęstości płuc w zestawieniu poszczególnych grup [g/l]; badanie *RAPID-OLE*.

Parametr	porównanie	MD (SE, 95% CI), p dwustronne
Różnica średnich zmian w gęstości płuc; pomiar TLC	faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca), AAT vs PBO	0,73 (SE: 0,32, 95% CI: 0,11; 1,35), p = 0,0213
	faza OLE (od 24 miesiąca do 48 miesiąca), ESG vs DSG	0,17 (SE: 0,23, 95% CI: -0,28; 0,62), p = 0,4581
	grupa AAT fazy RCT vs grupa ESG fazy OLE	-0,04 (SE: 0,15, 95% CI: -0,32; 0,25), p = 0,803
	grupa PBO fazy RCT vs grupa DSG fazy OLE	0,52 (SE: 0,16, 95% CI: 0,22; 0,83), p = 0,0008
Różnica średnich zmian w gęstości płuc; pomiar TLC/FRC	faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca), AAT vs PBO	0,59 (SE: 0,29, 95% CI: 0,02; 1,15), p = 0,042

Parametr	porównanie	MD (SE, 95% CI), p dwustronne
Różnica średnich zmian w gęstości płuc; pomiar FRC	faza OLE (od 24 miesiąca do 48 miesiąca), ESG vs DSG	0,14 (SE: 0,23, 95% CI: -0,31; 0,59), p = 0,541
	grupa AAT fazy RCT vs grupa ESG fazy OLE	-0,05 (SE: 0,12, 95% CI: -0,29; 0,19), p = 0,687
	grupa PBO fazy RCT vs grupa DSG fazy OLE	0,40 (SE: 0,13, 95% CI: 0,14; 0,66), p = 0,003
	faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca), AAT vs PBO	0,46 (SE: 0,34, 95% CI: -0,20; 1,12), p = 0,170
	faza OLE (od 24 miesiąca do 48 miesiąca), ESG vs DSG	0,12 (SE: 0,26, 95% CI: -0,40; 0,63), p = 0,663
	grupa AAT fazy RCT vs grupa ESG fazy OLE	-0,06 (SE: 0,15, 95% CI: -0,35; 0,24), p = 0,708
	grupa PBO fazy RCT vs grupa DSG fazy OLE	0,29 (SE: 0,16, 95% CI: -0,03; 0,61), p = 0,071

Roczne tempo utraty gęstości płuc w ocenie pomiarów przy TLC było istotnie mniejsze wśród pacjentów otrzymujących terapię AAT w ocenie pomiędzy grupami AAT vs PBO, MD = 0,73 (95% CI: 0,11; 1,35), p = 0,0213 w fazie RCT oraz porównując wyniki pacjentów z grupy PBO fazy podstawowej, z wynikami osób, którzy rozpoczęli leczenie w fazie rozszerzonej (DSG), MD = 0,52 (95% CI: 0,22; 0,83), p = 0,0008. Istotny statystycznie wpływ na zmniejszenie utraty gęstości płuc odnotowano analizując łącznie wyniki pomiarów TLC i FRC u pacjentów, którzy otrzymywali placebo w fazie RCT badania i leczenie w fazie rozszerzonej, MD = 0,40 (95% CI: 0,14; 0,66), p = 0,003.

Dodatkowo w badaniu *RAPID-OLE* przedstawiono analizę całkowitej oraz procentowej zmiany rocznej utraty gęstości płuc w pomiarach TLC, FRC oraz łącznej analizy TLC i FRC – wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 21. Całkowita (*absolute*) i % zmiana gęstości płuc [g/l]; ESG vs DSG); badanie *RAPID-OLE*.

Pomiar/parametr	Średnia zmiana (SE) [g/l/rok]		MD (95% CI), p dwustronne	
	ESG, N = 75 [^]	DSG, N = 64		
Pomiar TLC	średnia roczna utrata gęstości płuc	-5,62 (0,62)	-6,28 (0,65)	0,67 (-1,09; 2,42), p = 0,4530
	zmiana % gęstości płuc	-12,2 (1,48)	-15,0 (1,54)	2,77 (-1,37; 6,92), p = 0,1879
Pomiar TLC/FRC	średnia roczna utrata gęstości płuc	bd.	bd.	0,50 (-1,28; 2,29), p = 0,5792

Pomiar/parametr	Średnia zmiana (SE) [g/l/rok]		MD (95% CI), p dwustronne
	ESG, N = 75 [^]	DSG, N = 64	
zmiana % gęstości płuc	bd.	bd.	2,51 (-1,69; 6,70), p = 0,2388
średnia roczna utrata gęstości płuc	bd.	bd.	0,84 (-1,37; 3,05), p = 0,4529
Pomiar FRC			
zmiana % gęstości płuc	bd.	bd.	3,70 (-1,29; 8,70), p = 0,1442

W żadnym z analizowanych pomiarów nie odnotowano wyników istotnych statystycznie.

W badaniu *RAPID-OLE* przedstawiono również wyniki analizy *post-hoc* dotyczące pacjentów, u których raportowano szybką i wolną utratę gęstości tkanki płucnej. Analizę przeprowadzono w populacji chorych z kompletem wyników (*completer population*). Szybką utratę gęstości płuc definiowano jako spadek gęstości tkanki > 2 g/l w oparciu o wskaźnik najszybszej utraty gęstości płuc raportowany na podstawie wyników pacjentów biorących udział w fazie RCT.

Tabela 22. Przesunięcia (*shifts*) w szybkiej i wolnej utracie gęstości płuc; AAT wczesna vs AAT późniejsza, badanie *RAPID-OLE*.

	AAT wczesna, N = 75 [^] (%)			AAT późniejsza, N = 64 (%)		
	Wolna	Szybka	Ogółem	Wolna	Szybka	Ogółem
Wolna	35 (46,7%)	19 (25,3%)	54 (72,0%)	25 (39,1%)	7 (10,9%)	32 (50,0%)
Szybka	15 (20,0%)	6 (8,0%)	21 (28,0%)	23 (35,9%)	9 (14,1%)	32 (50,0%)
Ogółem	50 (66,7%)	25 (33,3%)	75 (100%)	48 (75,0)	16 (25,0%)	64 (100%)

[^] jeden z 76 pacjentów nie posiadał wyników obrazowania TK, więc został wykluczony z analizy.

Dodatkowo badacze podali, że średnia oszacowana roczna utrata gęstości płuc przy pomiarach TLC w trakcie trwania całego badania *RAPID* wynosiła w grupie wczesnej AAT (n = 63): -1,60 g/l w fazie RCT i -1,44 g/l w fazie rozszerzonej, zaś w późniejszej AAT (n = 58): -2,35 g/l w fazie RCT i -1,27 g/l w fazie rozszerzonej.

5.4.1.3 Utrata gęstości tkanki płucnej w poszczególnych punktach czasowych

W badaniu *EXACTLE* przedstawiono średni spadek gęstości płuc mierzony za pomocą PD15 (przy TLC) w poszczególnych punktach czasowych. Wynik obliczany był 4 różnymi metodami opisanymi powyżej. Użyte dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Średnia zmiana gęstości płuc [g/l] według zastosowanych metod oceny; AAT vs PBO; badanie *EXACTLE*.

Pomiar	N	AAT		N	PBO		MD (95% CI)
		Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]		Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
Metoda 1 (fizjologiczna)							
w 12 mies.†	34	bd.	-1,765 (3,986)	33	bd.	-2,217 (3,703)	0,45 (-1,39; 2,29)* p = 0,6305*
w 24 mies.†	35	bd.	-2,827 (5,009)	32	bd.	-4,209 (3,447)	1,38 (-0,66; 3,43)* p = 0,1852*
w 30 mies.†	18	bd.	-3,252 (4,498)	16	bd.	-4,707 (4,512)	1,46 (-1,58; 4,49)* p = 0,3473*
Metoda 2 (statystyczna)							
w 12 mies.†	34	bd.	-0,742 (5,298)	33	bd.	-1,026 (5,536)	0,28 (-2,31; 2,88)* p = 0,8302*
w 24 mies.†	35	bd.	-2,386 (5,253)	32	bd.	-3,810 (4,062)	1,42 (-0,81; 3,66)* p = 0,2124*
w 30 mies.†	18	bd.	-2,408 (4,296)	16	bd.	-3,462 (4,691)	1,05 (-1,98; 4,09)* p = 0,4963*
Metoda 3 (fizjologiczna)							
do ostatniego skanu†	36	bd.	-3,387 (4,621) -3,202^ (SE: 0,657)	35	bd.	-4,822 (3,813) -4,798^ (SE: 0,671)	1,596 (-0,220; 3,412), p = 0,084
Metoda 4 (statystyczna)							
do ostatniego skanu†	36	bd.	-2,895 (4,739) -2,645^ (SE: 0,526)	35	bd.	-4,124 (4,147) -4,117^ (SE: 0,539)	1,472 (0,009; 2,935), p = 0,049

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† średnia zmiana w określonym punkcie czasowym w stosunku do średniej wartości początkowej;

^ zmiana wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

NS nieistotnie statystycznie.

W badaniu *EXACTLE* pomiary densytometryczne TK wykazały istotny spadek gęstości tkanki płuc zarówno w grupie AAT jak i PBO ($p = 0,001$ dla obu grup), wskazujące na postępującą rozedmę płuc. Różnica w wielkości zmian pomiędzy grupą AAT i PBO, sugerująca trend na korzyść AAT, obserwowana była we wszystkich czterech metodach (wartość p wynosiła od 0,049 do 0,084). Jednak w ocenie wykonanej metodą 1 (metoda wykorzystana do obliczeń dla głównego punktu końcowego) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, podobnie jak dla obliczeń metodą 2 i 3. Jedynie obliczenia metodą 4 wykazały znamienne statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na istotnie mniejsze tempo spadku gęstości płuc w grupie AAT wobec placebo, MD = 1,472 g/l (95% CI: 0,009; 2,935), $p = 0,049$. Autorzy badania zaobserwowali ponadto, że różnica zmian pomiędzy grupami zwiększała się w czasie, co wskazuje na mniejsze tempo spadku gęstości płuc w grupie AAT niż w placebo.

5.4.1.4 Utrata objętości płuc w obrazie TK

Ocenę zmian objętości płuc (ocenianej w obrazie TK) przedstawili autorzy badania *EXACTLE*. W badaniu podano zmiany (od wartości wyjściowej) objętości płuc w poszczególnych punktach czasowych (w 12., 24. i 30. miesiącu obserwacji) oraz średnią roczną utratę objętości płuc. Dane dotyczące tego punktu końcowego zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 24. Średnia roczna utrata objętości płuc [l]; AAT vs PBO; badanie *EXACTLE*.

Ocena	AAT			PBO			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD) [l]	Średnia zmiana (SD) [l]	N	Średnia wartość początkowa (SD) [l]	Średnia zmiana (SD) [l]	
w 12. mies.	34		-0,029 (0,390)	33		-0,104 (0,414)	0,08 (-0,12; 0,27)* $p = 0,4456^*$
w 24. mies.	35	7,46 (1,60), dla N = 38	-0,011 (0,376)	32	7,27 (1,78), dla N = 39	0,041 (0,277)	-0,05 (-0,21; 0,11)* $p = 0,5169^*$
w 30. mies.	18		-0,005 (0,356)	16		-0,045 (0,284)	0,04 (-0,18; 0,26)* $p = 0,7159^*$
średnia roczna utrata objętości płuc	36		0,002 (0,156 [^])	35		0,004 (0,160 ^{^^})	-0,002 (-0,075; 0,071), $p = 0,959$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obliczono na podstawie 95% przedziału ufności: -0,049; 0,053;

^{^^} obliczono na podstawie 95% przedziału ufności: -0,049; 0,057;

Średnia objętość płuc w trakcie badania *EXACTLE* pozostawała prawie bez zmian w całym okresie obserwacji. Autorzy podali jednak, że zaobserwowano dużą zmienność w objętości płuc pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian między grupą AAT a PBO w rocznym tempie utraty objętości płuc, MD = -0,002 (95% CI: -0,075; 0,071), $p = 0,959$.

5.4.1.5 Utrata masy płuc w obrazie TK

W badaniu *EXACTLE* przedstawiono informacje o zmianach masy płuc, wyznaczonej w obrazie TK. Podano wyniki zmian (od wartości wyjściowej) w poszczególnych punktach czasowych (w 12., 24. i 30. miesiącu obserwacji) oraz średnią roczną utratę masy płuc. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Średnia roczna utrata masy płuc [g]; AAT vs PBO; badanie *EXACTLE*.

Ocena	AAT		PBO		MD (95% CI)		
	N	Średnia wartość początkowa (SD) [g]	Średnia zmiana (SD) [g]	N		Średnia wartość początkowa (SD) [g]	Średnia zmiana (SD) [g]
w 12. mies.	34		-6,028 (31,283)	33	-17,963 (31,853)	11,94 (-3,19; 27,06) p = 0,1219	
w 24. mies.	35	956,40 (140,64), dla N = 38	-8,631 (44,524)	32	946,09 (224,12), dla N = 39	-18,426 (27,636)	9,80 (-7,79; 27,38) p = 0,2750
w 30. mies.	18		-13,210 (45,342)	16		-14,644 (32,441)	1,43 (-24,86; 27,73) p = 0,9149
średnia roczna utrata masy płuc	36		-4,901 (16,209 [^])	35		-9,770 (16,615 ^{^^})	4,869 (-2,768; 12,507) p = 0,207

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] obliczono na podstawie 95% przedziału ufności: -10,196; 0,394;

^{^^} obliczono na podstawie 95% przedziału ufności: -15,275; -4,266.

Wraz z wydłużaniem terapii obserwowano postępującą utratę masy płuc. Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian między grupami w jej wielkości. Również oszacowana średnia roczna utrata masy płuc nie różniła się znamiennej pomiędzy grupą AAT a PBO, MD = 4,869 g (95% CI: -2,768; 12,507), p = 0,207.

5.4.1.6 Dodatkowa ocena densytometryczna – badanie *EXACTLE*

Autorzy badania *EXACTLE* w publikacji *Parr 2009* zaprezentowali wyniki dodatkowej analizy densytometrycznej. Oprócz oszacowania zmian gęstości płuc na podstawie najczęściej wykorzystywanej zmiany wartości 15. percentyla (PD15) rozkładu wartości poszczególnych wokseli, przedstawiono również oszacowanie gęstości płuc na podstawie innych parametrów histogramu wartości wokseli: zmian średniej gęstości płuc (MLD, z ang. *mean lung density*) [w g/l], zmian odsetka wokseli o wartości mniejszej niż -910 HU (VI-910) oraz zmian odsetka wokseli o wartości mniejszej niż -950 HU (VI-950).

Progresję rozedmy oceniano dla całych płuc oraz dla obszaru wierzchołkowego (*apical*), środkowego (*middle*) i podstawnego/dolnego (*basal*). Podział płuc na 3 równe objętościowo (w przybliżeniu) części uzyskano dzieląc całe płuco na 12 segmentów o jednakowej objętości. Wykluczono najbardziej skrajne

segmenty, ze względu na obecność największych artefaktów w tych regionach. Pozostałe 10 segmentów podzielono na „obszar podstawny/dolny” (4 segmenty dolne), „obszar wierzchołkowy” (3 segmenty górne) i „obszar środkowy” (3 segmenty środkowe).

Analizę statystyczną dla każdego z punktów końcowych wykonano modelem ANCOVA z uwzględnieniem logarytmu TLV oraz wyjściowych wartości jako kowariaty w modelu (metoda 4), wykorzystując początkowy i ostatni dostępny skan TK.

Dla każdego z pomiarów densytometrycznych wyznaczono współczynniki czułości (*sensitivity index*), dzieląc wartość średniej zmiany od wartości początkowej gęstości płuc przez błąd standardowy. W obliczeniach wykorzystano tylko dane z grupy placebo. W celu oceny wpływu ewentualnej zmienności objętości pojedynczych wdechów między skanami na poszczególne parametry przyjęte w ocenie gęstości płuc, wykonano dodatkowe pomiary wrażliwości w analizie *post-hoc*, bez dopasowania na objętość płuc.

Tabela poniżej prezentuje wyniki dodatkowej analizy densytometrycznej z badania EXACTLE.

Tabela 26. Średnia zmiana gęstości płuc na podstawie oceny poszczególnych parametrów [g/l]; AAT vs PBO; badanie EXACTLE (Parr 2009).

Parametr	AAT, N = 36		PBO, N = 35		MD (95% CI)
	Średnia (LS [^]) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	Średnia (LS [^]) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
Produkt: Prolastin (alfa1-antytrypsyna)					
Zmiana gęstości płuc na podstawie oceny różnych parametrów, metoda 4 (statystyczna)†					
PD15 [g/l]	-2,645 (0,526)	-2,895 (4,739), p < 0,0001	-4,117 (0,539)	-4,124 (4,147), p < 0,0001	MD _{LS} = 1,472 (0,009; 2,935) [^] , p = 0,049 MD = 1,229 (-0,845; 3,303); NS*
MLD [g/l]	-1,911 (0,788)	-2,115 (7,937), p = 0,0181	-3,313 (0,801)	-3,289 (5,949), p = 0,0001	MD _{LS} = 1,402 (-0,782; 3,586) [^] , p = 0,204 MD = 1,174 (-2,096; 4,444); NS*
VI-910 [%]	1,643 (0,508)	1,761 (4,511), p = 0,0019	2,254 (0,517)	2,209 (3,378), p < 0,0001	MD _{LS} = -0,611 (-2,019; 0,797) [^] , p = 0,389 MD = -0,448 (-2,306; 1,410); NS*
VI-950 [%]	1,924 (0,411)	1,994 (3,307), p < 0,0001	2,356 (0,420)	2,315 (2,578), p < 0,0001	MD _{LS} = -0,432 (-1,573; 0,709) [^] ,

Parametr	AAT, N = 36		PBO, N = 35		MD (95% CI)
	Średnia (LS [^]) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	Średnia (LS [^]) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
					p = 0,452
					MD = -0,321 (-1,703; 1,061)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† średnia zmiana w określonym punkcie czasowym w stosunku do średniej wartości początkowej;

[^] średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*);

NS nieistotne statystycznie.

We wszystkich pomiarach densytometrycznych odnotowano istotną utratę gęstości płuc zarówno w grupie AAT jak i PBO, wskazujące na postępującą rozedmę. W ocenie dla PD15 odnotowano istotny statystycznie ($p = 0,049$) wpływ leczenia AAT na zmniejszenie utraty gęstości tkanki płuc, w porównaniu do placebo. Podobny trend zaobserwowano również dla pomiarów progresji rozedmy dla MLD, VI-910 i VI-950, jednak różnice między grupami nie uzyskały progu istotności statystycznej (odpowiednio wartość p wyniosła 0,204, 0,389 i 0,452).

Dodatkowo przedstawiono ocenę gęstości płuc w wybranych obszarach płuc – wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Średnia zmiana gęstości płuc w ocenie poszczególnych obszarów płuc [g/l]; AAT vs PBO; badanie EXACTLE (Parr 2009).

Obszar płuc	AAT, N = 36		PBO, N = 35		MD (95% CI)
	Średnia (LS [^]) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	Średnia (LS [^]) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
Produkt: Prolastin (alfa1-antytrypsyna)					
Ocen różnych obszarów płuc, zmiana wartości PD15, metoda 4 (statystyczna)†					
					MDLS = 1,722 (0,082; 3,362)[^], p = 0,040
obszar podstawny	-2,118 (0,587)	-2,363 (4,362), p = 0,0006	-3,840 (0,604)	-3,760 (4,284), p < 0,0001	MD = 1,397 (-0,615; 3,409); NS*
					MDLS = 1,312 (-0,511; 3,135) [^] , p = 0,155
obszar środkowy	-2,504 (0,655)	-2,845 (5,796), p = 0,0003	-3,816 (0,673)	-3,838 (4,696), p < 0,0001	MD = 0,993 (-1,465; 3,451)*
					MDLS = 0,581 (-2,159; 3,322) [^] , p = 0,673
obszar wierzchołkowy	-3,217 (0,990)	-3,503 (7,433), p = 0,0018	-3,799 (1,001)	-3,911 (5,939), p = 0,0004	

Obszar płuc	AAT, N = 36		PBO, N = 35		MD (95% CI)
	Średnia (LS [†]) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	Średnia (LS [†]) zmiana (SE) [g/l]	Średnia zmiana (SD) [g/l]	
					MD = 0,408 (-2,727; 3,543); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† średnia zmiana w określonym punkcie czasowym w stosunku do średniej wartości początkowej;

^ średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*);

NS nieistotnie statystycznie.

W przypadku oceny gęstości płuc w poszczególnych wyróżnionych obszarach płuc odnotowano istotnie statystycznie zmniejszenie wartości PD15 w obu grupach, wskazujące na postęp rozedmy. W grupie placebo wielkość progresji rozedmy była podobna dla każdego z obszarów, podczas gdy w grupie AAT wartość redukcji PD15 w obszarze podstawnym była mniejsza niż w pozostałych obszarach. Istotną różnicę pomiędzy grupami, świadczącą o mniejszym spadku gęstości płuc, stwierdzono dla pomiarów w obszarze podstawnym płuc ($p = 0,040$). Podobny trend zaobserwowano w ocenie pozostałych obszarów płuc, jednak różnice między grupami nie uzyskały istotności statystycznej ($p = 0,155$ i $p = 0,673$, odpowiednio dla pomiarów w obszarze środkowym i wierzchołkowym).

Odnotowano, że ocena wartości PD15 jest najbardziej czułym pomiarem progresji rozedmy: stosunek średniej (metoda najmniejszych kwadratów) zmiany tego parametru do jej błędów standardowych wyniósł 7,64 w modelu z dopasowaniem oraz 5,50 w modelu bez dopasowania względem objętości płuc, co było najwyższą wartością wśród ocenianych parametrów. W analizie gęstości płuc w poszczególnych obszarach odnotowano największą czułość w obszarze podstawnym (wskaźnik 6,36).

5.4.1.7 Ocena korelacji gęstości płuc z różnymi parametrami

W analizie *post-hoc* do badania *RAPID*, wykonanej w całej populacji, odnotowano istotną korelację gęstości płuc z czynnością płuc i parametrami klinicznymi na początku i końcu badania. Na końcu badania (w 24. miesiącu obserwacji) współczynnik korelacji Pearsona wskazywał na słabą do umiarkowanej korelację: 0,31 ($p < 0,001$) dla wartości należnej FEV₁, 0,44 ($p < 0,001$) dla pojemności dyfuzyjnej, 0,26 ($p = 0,002$) dla testu ISWT, -0,22 ($p = 0,02$) dla całkowitego wyniku kwestionariusza oddechowego SGQR.

W fazie rozszerzonej badania *RAPID* w analizie *post-hoc* oceniano korelacje pomiędzy zmianą gęstości płuc (g/l) z parametrami FEV₁, %FEV₁ i FVC – wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Ocena korelacji zmian w gęstości płuc [g/l] z poszczególnymi parametrami; AAT wczesna vs AAT późniejsza, AAT vs PBO; badanie *RAPID-OLE*.

Parametr	ESG			DSG			Ogółem (<i>overall</i>)			
	n/N	R	p dwustronne	n/N	R	p dwustronne	n/N	R	p dwustronne	
FEV ₁	wartość należąca [l]	62/63	0,308	0,015	56/58	0,263	0,050	118/121	0,286	0,0017
	przewidywany % FEV ₁	62/63	0,346	0,0058	56/58	0,339	0,0105	118/121	0,338	0,0002
FVC [l]		62/63	0,302	0,017	55/58	0,313	0,020	117/121	0,296	0,0012
ocena za pomocą kwestionariusza oddechowego SGRQ [%]	ocena objawów	61/63	-0,030	0,819	54/58	-0,235	0,088	115/121	-0,104	0,266
	ocena wpływu choroby	57/63	0,069	0,612	53/58	-0,312	0,023	110/121	-0,106	0,270
	ocena aktywności pacjenta	59/63	0,048	0,720	53/58	-0,323	0,018	112/121	-0,120	0,209
	wynik ogólny	55/63	0,054	0,697	50/58	-0,356	0,011	105/121	-0,126	0,200
ocena stężenia AAT w surowicy [mg/ml]	<i>antigenic</i>	51/63	0,079	0,580	47/58	0,134	0,369	98/121	0,104	0,309
	<i>functional</i>	50/63	0,106	0,462	47/58	0,188	0,206	97/121	0,144	0,159

Badacze uzyskali wyniki istotne statystycznie dla analizy korelacji zmian w gęstości płuc a wartością należną FEV₁, p = 0,015 w grupie ESG i p = 0,0017 w analizie ogółem, dla analizy korelacji zmian w gęstości płuc a wartością przewidywaną % FEV₁, p = 0,0058 w grupie ESG i p = 0,0002 ogółem, a także dla korelacji zmian w gęstości płuc a FVC, p = 0,017 w grupie ESG i p = 0,0012. W przypadku pozostałych parametrów nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w analizie korelacji. Autorzy wnioskowali, że zmiany w wynikach oceny gęstości płuc są związane z bardziej powszechnymi, ale mniej wrażliwymi pomiarami klinicznymi, takimi jak FEV₁.

Dodatkowo odnaleziono dwa doniesienia konferencyjne dotyczące badania *RAPID*. W doniesieniu *Ficker 2019* w oparciu o uogólniony model liniowy stwierdzono, że nie ma dowodów, by tempo utraty tkanki płucnej zależało od wieku, lub by skuteczność leczenia uzupełniającego była mniejsza wraz ze wzrostem wieku. Z kolei w doniesieniu *Chapman 2019* oceniano *post-hoc* nieliniowy związek pomiędzy wyjściową skorygowaną wartością PD15, a utratą PD15 w okresie 2 lat. Wykazano, że u pacjentów z wyższą gęstością płuc w TK występuje przyspieszona utrata tkanki płucnej, ale zjawisko to jest bardziej wyraźne w grupie placebo niż stosującej leczenie uzupełniające. Na tej stwierdzono, że PD15 jest bardziej

wiarygodnym wskaźnikiem pomiaru progresji rozedmy niż inne tradycyjne punkty końcowe oraz wskazano na znaczenie wczesnego rozpoczęcia leczenia uzupełniającego niedobór.

W próbie *Dirksen 1999* współczynnik korelacji dla spadku wartości należytnej FEV₁ a zmianą PD15 dla całych płuc w grupie placebo wyniósł 0,18 ($p = 0,39$), podczas gdy zmiana K_{CO} istotnie korelowała ze zmianą PD15 ($r = 0,47$, $p = 0,02$).

W próbie *EXACTLE* odnotowano istotne różnice w gęstości płuc pomiędzy ośrodkami badawczymi ($p < 0,001$), jednak nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy ośrodkiem a zastosowaną interwencją. Wskazuje to, że zmienność pomiędzy ośrodkami nie miała wpływu na wynik oceny różnic w skuteczności obu terapii. Autorzy badania podali, że odnotowano istotną statystycznie korelację pomiędzy utratą gęstości płuc i spadkiem wartości FEV₁: 0,316 ($p = 0,007$), nie stwierdzono natomiast istotnej korelacji ze spadkiem wartości K_{CO} lub wskaźnikami stanu zdrowia (danych nie przedstawiono).

5.4.1.8 Wyniki łącznej analizy danych z badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE* (publikacja *Stockley 2010*)

W badaniach *Dirksen 1999* i *EXACTLE* ocenę gęstości płuc wykonywano na podstawie zmian wartości 15. percentyla histogramu gęstości płuc (PD15). W niniejszej analizie (publikacja *Stockley 2010*) uwzględniono dane z początku obserwacji oraz z ostatniego dostępnego pomiaru TK, prezentując średnią zmianę PD15 na końcu obserwacji. Ze względu na podobną charakterystykę i metodykę obu prób klinicznych, autorzy wykorzystali surowe dane z badań, aby uzyskać większą moc statystyczną analizy. Ponadto, do modelu analizy wprowadzono jako czynnik ustalony (*fixed effect*) identyfikator badania (*study ID*). W badaniach pomiary TK były uzyskiwane w ramach innych protokołów: w badaniu *Dirksen 1999* pomiary wykonywano w czasie wstrzymanego oddechu (u chorych z rejestru holenderskiego) lub w trakcie cichego spokojnego oddychania (rejestr duński), natomiast w badaniu *EXACTLE* na maksymalnej pojemności w czasie wstrzymanego wdechu. Pojemność pojedynczego wdechu w czasie wykonywania TK ma istotny wpływ na ocenę gęstości płuc, prowadząc do zmniejszenia powtarzalności pomiarów TK. W zastosowanej metodzie statystycznej wprowadzono korektę objętości, poprzez uwzględnienie wartości logarytmu TLV jako kowariaty w modelu (wyjaśnione na początku rozdziału). Dzięki temu, zmniejszono wpływ różnic pomiędzy objętościami pojedynczego wdechu między poszczególnymi chorymi oraz wpływ różnic w technikach zastosowanych w danym ośrodku na wyniki oceny zmiany gęstości płuc.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki łącznej analizy danych z badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*.

Tabela 29. Średnia zmiana gęstości płuc [g/l], na podstawie zmian wartości PD15; AAT vs PBO; badania *Dirksen 1999*, *EXACTLE* (publikacja *Stockley 2010*).

Badanie	AAT			PBO			MD (95% CI)	
	N	średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD) [g/l]		
Produkt: Prolastin lub Alfalastin (alfa1-antytrypsyna)								
<i>Dirksen 1999</i>	do ostatniego skanu†, metoda średnich najmniejszych kwadratów	27	71,41 (20,87)	-6,409 (bd.)	27	75,56 (25,53)	-9,564 (bd.)	3,155 (0,008; 6,301), p = 0,049
<i>EXACTLE</i>		36‡	47,98 (19,07), dla N = 38	-2,645 (bd.)	35‡	45,48 (16,95), dla N = 39	-4,117 (bd.)	1,472 (0,009; 2,935), p = 0,049
Wynik łącznej analizy		60	58,88 (23,03)	-4,082 (bd.)	59	59,79 (25,83)	-6,379 (bd.)	2,297 (0,669; 3,926), p = 0,006

† średnia zmiana w określonym punkcie czasowym w stosunku do średniej wartości początkowej;

‡ w łącznej analizie nie uwzględniono danych od 6 chorych z badania *EXACTLE*, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniu *Dirksen 1999*.

W wyniku łącznej analizy danych z obu badań odnotowano istotnie większą redukcję wartości PD15 (obliczaną metodą średnich najmniejszych kwadratów) w grupie PBO niż w grupie AAT, -6,379 vs -4,082 g/l, MD = 2,297 (95% CI: 0,669; 3,926), p = 0,006, co w przybliżeniu odpowiada rocznej utracie gęstości płuc -2,74 vs -1,73 g/l.

5.4.2 Zaostrzenia POChP

5.4.2.1 Średnioroczna częstość zaostrzeń POChP

Ocenę częstości występowania zaostrzeń choroby przedstawiono w dwóch badaniach: *RAPID* i *EXACTLE*. W obu próbach podano informacje o średniej rocznej liczbie zaostrzeń, a w *RAPID* dodatkowo dane na temat średniego czasu trwania zaostrzeń (przedstawione w tabelach poniżej). W badaniu *RAPID* zaostrzenia zdefiniowane były zgodnie z kryteriami *Anthonisen 1987*, a w próbie *EXACTLE* zgodnie z kryteriami *Rodriguez-Roisin 2000* (oba kryteria dotyczą chorych na POChP). Kryteria *Anthonisen 1987* dzielą zaostrzenia na 3 typy: 1) zwiększona duszność, zwiększona produkcji plwociny i obecność ropnej plwociny; 2) obecność dwóch objawów z powyższych; 3) obecność 1 z powyższych objawów oraz obecność ≥ 1 z następujących: zakażenie górnych dróg oddechowych (ból gardła, wyciek z nosa) w ciągu 5 poprzednich dni, gorączka bez innych przyczyn, natężenie świszczącego oddechu, natężenie kaszlu lub wzrost częstości oddechów i częstości akcji serca o 20% w porównaniu do wartości początkowych. Klasyfikacja typu zaostrzenia mogła zostać zmieniona w czasie jego trwania, jeśli wystąpił nowy objaw (typ

3 mógł zostać zmieniony na 1 lub 2, ale nie odwrotnie). W kryteriach *Rodriguez-Roisin 2000* zaostżenia zdefiniowano jako: trwałe pogorszenie stanu pacjenta, ze stanu stabilnego, wykraczające poza normalne codzienne zmiany (*day-to-day variations*), ostre od momentu wystąpienia (*acute in onset*), wymagające zmiany standardowego leczenia u chorych na POChP. Zaostżenia dzieli się ze względu na ich nasilenie na: łagodne (konieczność zastosowania leków, ale bez konieczności udania się do placówki medycznej), umiarkowanie (konieczność zastosowania leków i udania się do placówki medycznej) i ciężkie (wymagające hospitalizacji).

Dane uzyskane z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Średnia roczna liczba zaostżeń; AAT vs PBO; badanie *RAPID*.

Badanie	AAT		PBO		MD (95% CI)
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
<i>RAPID</i>	93	1,70 (0,93*) 95% CI: 1,51; 1,89	87	1,42 (0,90*) 95% CI: 1,23; 1,61	0,28 (0,01; 0,55)* p = 0,0411* ; Risk Ratio: 1,26 (0,92; 1,74)†
<i>EXACTLE</i>	38	2,55 (2,14)	39	2,19 (1,33)	0,36 (-0,44; 1,16)* p = 0,3767*; p = 0,265^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów poszczególnych badań;

† wynik przedstawiony przez autorów badania jako skorygowany stosunek ryzyka (ang. *risk ratio*) obliczony ujemnym dwumianowym modelem regresji (ang. *negative binomial regression model*), w którym kraj i leczenie stanowiły czynniki ustalone (ang. *fixed effects*), a czynnikiem dopasowania był czas trwania leczenia;

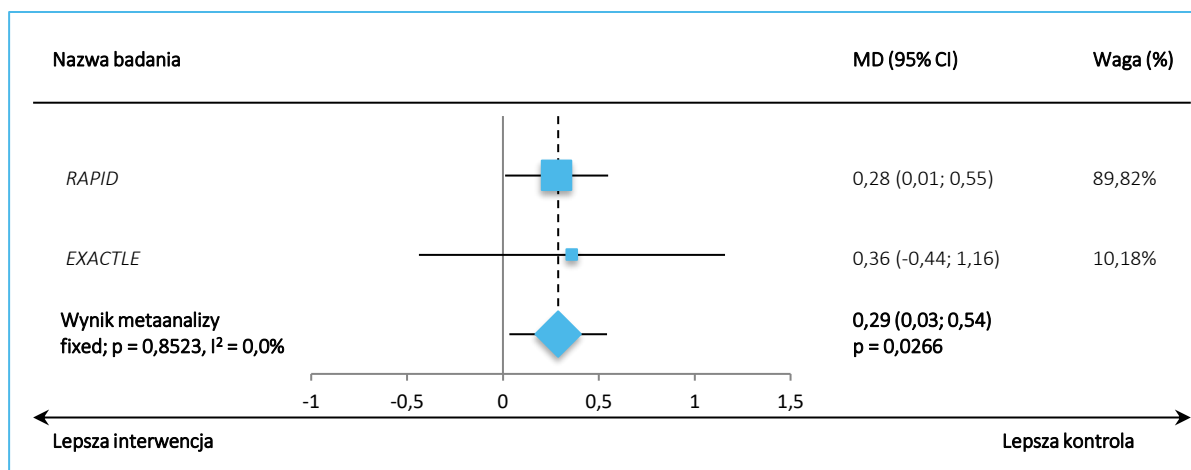
Średnioroczna liczba zaostżeń w badaniu *RAPID* w grupie AAT wyniosła 1,70 (95% CI: 1,51; 1,89) w porównaniu do 1,42 (95% CI: 1,23; 1,61) w grupie placebo. Różnica między grupami obliczona przez autorów niniejszego raportu była istotna statystycznie: MD = 0,28 (95% CI: 0,01; 0,55), p = 0,0411, w odróżnieniu do skorygowanego stosunku częstości zaostżeń w obu grupach obliczonego przez autorów badania, dla którego wynik nie był statystycznie znamieny: 1,26 (95% CI: 0,92; 1,74) – autorzy badania w obliczeniach wykorzystali ujemny dwumianowy model regresji z uwzględnieniem czynników dopasowania. W interpretacji wyników oceny tego punktu końcowego należy zwrócić uwagę na fakt, że badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, by móc wiarygodnie ocenić różnice w klinicznych punktach końcowych, takich jak średnioroczna liczba zaostżeń. Ponadto, wyjściowo obserwowano nieco niższą wartość gęstości płuc u pacjentów z grupy AAT w porównaniu z grupą placebo (46,6 g/l vs 49,8 g/l), która, choć nieistotna statystycznie, mogła przekładać się na wzrost ryzyka zaostżeń w tej grupie. Sami autorzy badania w dyskusji wysuwają przypuszczenie, że obserwowane liczbowe różnice w częstości

zaostżeń, choć nieistotne statystycznie, mogły być spowodowane różnicami w liczbie osób, które zakończyły przedwcześnie badanie.

W badaniu *EXACTLE* średnia roczna częstość zaostżeń choroby była podobna w grupie AAT i placebo: 2,55 vs 2,19; MD = 0,36 (-0,44; 1,16), $p = 0,3767$). Autorzy podali, że dla obu grup mediana częstości wyniosła 2,02 zaostżenia na rok. W analizie *post-hoc* odnotowano jednak, że w grupie AAT raportowano proporcjonalnie mniej ciężkich zaostżeń w stosunku do całkowitej liczby zaostżeń (o znanym nasileniu), w porównaniu do grupy PBO: odpowiednio 13 (6,7%) ze 194 vs 21 (13,5%) ze 155 zaostżeń, $p = 0,013$. Co jednocześnie odpowiadało mniejszej liczbie chorych z ≥ 1 hospitalizacją spowodowaną zaostżeniem choroby w grupie AAT wobec placebo w trakcie badania: odpowiednio 6 (15,8%) spośród 38 chorych vs 11 (28,2%) spośród 39 chorych, $p = 0,189$.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki metaanalizy średniej liczby raportowanych zaostżeń, na podstawie danych z badań *RAPID* i *EXACTLE*. W przeprowadzonej metaanalizie odnotowano, że średnia roczna liczba zaostżeń była istotnie wyższa u chorych leczonych AAT w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, MD = 0,29 (95% CI: 0,03; 0,54), $p = 0,0266$. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych ($p = 0,8523$).

Wykres 6. Średnia roczna liczba zaostżeń – metaanaliza danych z badań *RAPID*, *EXACTLE*.



Dodatkowo, w badaniu *RAPID* odnaleziono informacje dotyczące średniego czasu trwania zaostżeń zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Średni czas trwania zaostżeń POChP; AAT vs PBO; badanie *RAPID*.

Oceniany parametr	AAT, N = 93	PBO, N = 87	MD (95% CI)
Średni czas trwania zaostżenia POChP w stosunku do okresu obserwacji (SD) [%]	13,8 (15,0)	10,8 (11,6)	3,00 (-0,90; 6,90)* p = 0,1320*; 0,56†, p = 0,18^^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ informacja uzyskana z dokumentu *EMA 2021* – w dokumencie podano, że dane te dotyczyły 68 chorych z grupy AAT oraz 59 z grupy PBO;

^^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów poszczególnych badań;

† wartość MD obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem czynników dopasowania (kraj, grupa leczenia, wartość początkowa).

Nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w relatywnym czasie trwania zaostżenia (w stosunku do długości okresu obserwacji), który wyniósł 13,8% w grupie AAT w porównaniu do 10,8% w grupie kontrolnej, MD = 3,00 (95% CI: -0,90; 6,90) punktów procentowych, p = 0,1320; podobne wnioski wynikały w modelu z dopasowaniem względem wybranych charakterystyk początkowym, zastosowanym przez autorów badania: MD = 0,56 punktów procentowych, p = 0,18.

5.4.2.2 Czas do pierwszego zaostżenia POChP

Ocenę czasu do pierwszego zaostżenia POChP przeprowadzono w ramach badania *RAPID* i wyniki przedstawiono w ograniczonym zakresie – nie podano median czasu do wystąpienia pierwszego zaostżenia POChP, a jedynie hazard względny wystąpienia takiego zdarzenia w grupie interwencji w stosunku do grupy kontrolnej – wynik ten podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Ocena ryzyka wystąpienia zaostżenia POChP w danym czasie; badanie *RAPID*.

Badanie	HR (95% CI)
<i>RAPID</i>	1,20 (95% CI: 0,82; 1,69), p = 0,371

Oszacowany w populacji ITT przy pomocy modelu proporcjonalnych hazardów Coxa (*Cox proportional hazards model*) hazard względny wskazywał na podobne ryzyko wystąpienia zaostżenia POChP w danym czasie, HR = 1,20 (95% CI: 0,82; 1,69), p = 0,371.

5.4.2.3 Hospitalizacje z powodu zaostżenia POChP

Informacje o ryzyku konieczności hospitalizacji pacjenta z powodu zaostżeniach POChP przedstawiono w badaniu *EXACTLE* – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano hospitalizację z powodu zaostrzenia POChP, AAT vs PBO, badanie *RAPID*.

Badanie	AAT, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>EXACTLE</i>	6/38 (15,8%)	11/39 (28,2%)	0,56 (0,23; 1,36) p = 0,2007	-0,12 (-0,31; 0,06) p = 0,1829

W badaniu *EXACTLE* hospitalizacja z powodu zaostrzenia POChP była konieczna u 6 (15,8%) chorych z grupy AAT, oraz u 11 (28,2%) z grupy PBO – ryzyko wystąpienia tego zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,56 (95% CI: 0,23; 1,36), p = 0,2007.

5.4.3 Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym

5.4.3.1 Zmiany FEV₁

Ocenę zmian natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁, z ang. *Forced Expiratory Volume In 1 Second*) wykonali autorzy wszystkich opisywanych badań. W badaniach *RAPID* i *Dirksen 1999* przedstawiono wyniki dotyczące zmian procenta wartości należnej FEV₁ (w *RAPID* średnie zmiany w czasie 24 miesięcy w stosunku do początkowych wartości, a w *Dirksen 1999* średnie roczne zmiany). W badaniu *Dirksen 1999* przedstawiono ponadto średnie wartości zmian FEV₁ w mililitrach oraz wartości tych zmian dla pomiarów spirometrycznych wykonywanych samodzielnie przez pacjentów (PASS). Natomiast w badaniu *EXACTLE* zaprezentowano średnie roczne zmniejszenie FEV₁ w litrach (w celu porównania tych wartości, wyniki badania *Dirksen 1999* przeliczono również na litry). Dane dotyczące tego punktu końcowego podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 34. Zmiany wartości parametru FEV₁; AAT vs PBO; badania *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

Badanie	AAT			PBO			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Zmiany procenta należnej wartości FEV₁ [%]							
<i>RAPID</i>	93	47,4% (12,1)	-3,1 (10,7)	87	47,2% (11,1)	-2,3 (13,1)	-0,80 (-4,31; 2,71)* p = 0,6549*; -2,26†, p = 0,21^
Średnioroczne zmiany procenta należnej wartości FEV₁ [%]							
<i>Dirksen 1999</i>	28	46,2% (11,91*)	-2,11 (1,85*)	28	50,0% (15,93*)	-1,47 (1,85*)	-0,64 (-1,61; 0,33)* p = 0,1960*; SE: 0,50 p = 0,2^

Badanie	AAT			PBO			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Średnioroczne zmiany wartości FEV1 [l]							
<i>Dirksen 1999</i>	28	1,60 (0,50*)	-0,0789 (0,0635*)	28	1,65 (0,57*)	-0,0591 (0,0630*)	-0,0198 (-0,0529; 0,0133)* p = 0,2414* SE: 0,0169 p = 0,25^
<i>EXACTLE</i>	38	1,44 (0,60),	-0,0430 (0,0613**)	39	1,35 (0,62),	-0,0230 (0,0621**)	-0,0200 (-0,0476; 0,0076)* p = 0,1552* p = 0,147^
Średnioroczne zmiany wartości FEV1 [l] mierzonej w samodzielnym pomiarze spirometrycznym (PASS)							
<i>Dirksen 1999</i>	28	1,34 (0,49*)	-0,0265 (0,0799*)	28	1,50 (0,62*)	-0,0252 (0,1164*)	-0,0013 (-0,0536; 0,0510)* p = 0,9611* SE: 0,0169 p = 0,96^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** SD obliczono na podstawie 95% CI, które wynosiły -0,063; -0,024 w grupie AAT oraz -0,043; -0,004 w grupie PBO;

^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów poszczególnych badań;

† wartość MD obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem czynników dopasowania (kraj, grupa leczenia, wartość początkowa);

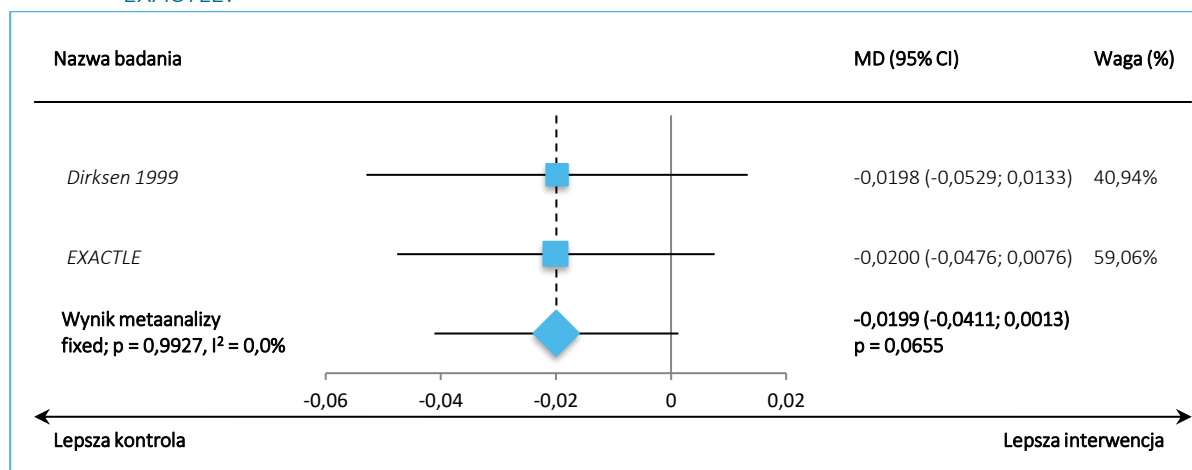
W badaniu *RAPID* zaobserwowano zmniejszenie wartości należnej FEV₁: -3,1 (SD: 10,7) vs -2,3 (SD: 13,1) p.p.; różnica między tymi grupami wyniosła -0,80 (95% CI: -4,31; 2,71) punktów procentowych i nie była znamieną statystycznie (p = 0,6549 według obliczeń własnych, p = 0,21 w modelu statystycznym przedstawionym przez autorów badania). Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami w rocznej utracie należnej wartości FEV₁ – w badaniu *Dirksen 1999* różnica średniorocznej utraty procenta należnej wartości FEV₁ pomiędzy grupą AAT i PBO wyniosła -0,64 (95% CI: -1,61; 0,33) i nie była znamieną statystycznie (p = 0,1960).

W badaniu *Dirksen 1999* ocena zmian codziennych pomiarów FEV₁ w domu (PASS) stanowiła główny punkt końcowy. Roczne zmniejszenie wartości w grupie placebo wyniosło -0,0252 (SD: 0,1164) litra i nie różniło się znamienne (p = 0,9611) od zmiany w grupie AAT, która wyniosła -0,0265 (SD: 0,0799) litra. Podobnie, w pozostałych porównaniach średniorocznych zmian wartości FEV₁ nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy danych badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE* dotyczący oceny średniej rocznej zmiany wartości FEV₁. W przeprowadzonej metaanalizie nie odnotowano

istotnych statystycznie różnic między AAT a PBO w wielkości zmiany wartości FEV₁, MD = -0,0199 l (95% CI: -0,0411; 0,0013), p = 0,0655. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, z uwagi na nieznamiennej heterogeniczność danych (p = 0,9927).

Wykres 7. Średnia roczna zmiana wartości FEV₁ [l] – metaanaliza danych z badań *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.



W badaniu *RAPID-OLE* przedstawiono dodatkowo wyniki oceny zmian FEV₁ w trakcie trwania całego badania (od 1. dnia do 48. Miesiąca) – wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 35. Średnia zmiana wartości FEV₁; ESG vs DSG; badanie *RAPID-OLE*.

Badanie	Średnia ^A zmiana (SE)		MD (95% CI), p
	ESG, N = 69	DSG, N = 59	
wartość FEV ₁ [l]	-13,3 (1,61)	-11,6 (1,75)	-1,73 (-6,32; 2,86), p = 0,456
% należnej wartości FEV ₁ [l]	-11,8 (1,63)	-10,3 (1,77)	-1,53 (-6,17; 3,12), p = 0,516

^A wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów przez autorów badania.

W obu grupach raportowano podobne zmniejszenie wartości należnej FEV₁, wyniki nie były statystycznie istotne.

W łącznej analizie danych z badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE* (publikacja *Stockley 2010*) wartość FEV₁ uległa istotnemu zmniejszeniu w obydwu połączonych grupach AAT oraz w grupie PBO. Różnica w średniej rocznej utracie FEV₁ była o 13 ml/rok większa w grupie AAT, ale wynik nie był istotny statystycznie (95% CI: -38; 13), p = 0,321.

5.4.3.2 Zmiany FVC

Ocenę zmian wartości natężonej pojemności życiowej (FVC, z ang. *Forced Vital Capacity*) wykonano tylko w badaniu *Dirksen 1999*. Podano wyniki dotyczące zmian wartości FVC w mililitrach (w celu zachowania ujednoliconych jednostek, w niniejszym raporcie wyniki przeliczono na litry) oraz procentową zmianę wartości należnej FVC. Pomiar FVC wykonywany był w pozycji siedzącej, z założonym klipsem na nos, 15 minut po podaniu leków rozszerzających oskrzela (terbutalina 5 mg). Dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 36. Zmiany wartości parametru FVC; AAT vs PBO; badanie *Dirksen 1999*.

Oceniany parametr	AAT, N = 28		PBO, N = 28		MD (95% CI)
	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Średnia roczna zmiana wartości FVC [l]	4,38 (1,32*)	-0,0331 (0,1434*)	4,35 (1,11*)	-0,0081 (0,1429*)	-0,0250 (-0,1000; 0,0500)* p = 0,5134* SE:0,0383 p = 0,52^
Średnia roczna zmiana % wartości należnej FVC	102% (18,10*)	-0,55 (3,33*)	108% (16,40*)	0,08 (3,33*)	-0,63 (-2,38; 1,12)*; p = 0,4795*; SE: 0,90 p = 0,48^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów badania.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wielkości zmian FVC pomiędzy grupą AAT a PBO, zarówno w ocenie zmian wartości FEV₁ (p = 0,5134), jak i średniorocznej procentowej zmianie wartości należnej FVC (p = 0,4795).

W badaniu *RAPID-OLE* przedstawiono dodatkowo wyniki oceny zmian FVC w trakcie trwania całego badania (od 1. dnia do 48. Miesiąca) – wyniki w poniższej tabeli.

Tabela 37. Średnia zmiana wartości FVC; ESG vs DSG; badanie *RAPID-OLE*.

	Średnia^ zmiana (SE)		MD (95% CI), p dwustronne
	ESG, N = 69	DSG, N = 58	
Wartość FVC [l]	-9,48 (1,68)	-4,94 (1,85)	-4,54 (-9,40; 0,31), p = 0,066
Wskaźnik FEV ₁ /FVC	-2,66 (1,58)	-6,89 (1,72)	4,23 (-0,29; 8,74), p = 0,066

^ wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów przez autorów badania.

W obu grupach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wielkości zmian FVC, MD = -4,54 (-9,40; 0,31), p = 0,066 oraz w zmianie wskaźnika FEV₁/FVC, MD = 4,23 (-0,29; 8,74), p = 0,066.

5.4.3.3 Zmiany VC

Wyniki oceny zmian pojemności życiowej (VC, z ang. *Vital Capacity*) przedstawili tylko autorzy badania *Dirksen 1999*. Pomiar VC wykonywano 15 minut po podaniu leków rozszerzających oskrzela (terbutalina 5 mg) w pozycji siedzącej, z założonym klipsem na nos. W tabeli poniżej zawarto dane na temat średnich zmian wartości VC w ml oraz procentowych zmian wartości należnej VC.

Tabela 38. Zmiany wartości parametru VC; AAT vs PBO; badanie *Dirksen 1999*.

Oceniany parametr	AAT, N = 28		PBO, N = 28		MD (95% CI)
	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
średnia roczna zmiana wartości VC [l]	4,87 (1,38*)	-0,0774 (0,1233*)	4,77 (1,18*)	-0,0499 (0,1228*)	-0,0275 (-0,0919; 0,0369)* p = 0,4030*; SE: 0,0329 p = 0,41^
średnia roczna zmiana % wartości należnej VC	110% (17,36*)	-1,46 (2,86*)	115% (18,94*)	-0,80 (2,86*)	-0,66 (-2,16; 0,84)* p = 0,3875*; SE: 0,77 p = 0,40^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów badania.

W badaniu *Dirksen 1999* w obu grupach zaobserwowano zmniejszenie wartości VC: $-0,0774$ (SD: 0,1233) l vs $-0,0499$ (SD: 0,1228) l, nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic między nimi (p = 0,4030). Podobnie, obserwowano średni roczny spadek wartości należnej VC w obu analizowanych grupach, $-1,46$ (SD: 2,86) punktów procentowych vs $-0,80$ (SD: 2,86) punktów procentowych, ale różnice między nimi nie były znamienne (p = 0,3875).

Różnica czasu do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc wynosiła około 5,6 lat.

5.4.3.4 Ocena zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco)

W każdym z analizowanych badań przedstawiono ocenę zmian zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco). W próbie *RAPID* podano średnią zmianę DLco od wartości wyjściowej do końca badania (24 miesiące obserwacji – w publikacji był błąd typograficzny sugerujący, że przedstawiono % należnej wartości, co potwierdzili autorzy opracowania wtórnego *Edgar 2017*, kontaktując się z autorami publikacji), w *Dirksen 1999* średnią roczną zmianę % wartości należnej oraz średnią roczną zmianę DLco, którą raportowano również w badaniu *EXACTLE*. W badaniu *RAPID* przedstawiono wynik w jednostce ml/mmHg/min, natomiast w dwóch pozostałych badaniach – w mmol/min/kPa – dane więc

ujednolicono (do jednostki SI mmol/min/kPa), przeliczając wynik badania *RAPID* według przelicznika (1 ml/mmHg/min = 2,987 mmol/min/kPa). Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Zmiany wartości parametru DLco; AAT vs PBO; badania *RAPID*, *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

Badanie	AAT			PBO			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Zmiana wartości parametru DLco [mmol/min/kPa^{^^}]							
<i>RAPID</i>	93	4,55 (1,77)	-0,74 (6,09)	87	5,02 (1,87)	-0,50 (6,53)	-0,23 (-2,08; 1,61)* p = 0,8037*; -0,44†, p = 0,64 [^]
Średnioroczna zmiana procenta wartości należnej parametru DLco [%]							
<i>Dirksen 1999</i>	28	60,8% (16,19*)	-1,76 (2,28*)	28	60,7% (16,93*)	-1,34 (2,28*)	-0,42 (-1,61; 0,77)* p = 0,4898*; SE: 0,61 p = 0,50 [^]
Średnioroczna zmiana wartości parametru DLco [mmol/min/kPa]							
<i>Dirksen 1999</i>	28	5,93 (1,64*)	-0,19 (0,21*)	28	5,82 (1,85*)	-0,16 (0,21*)	-0,03 (-0,14; 0,08)* p = 0,5959*; SE: 0,06 p = 0,60 [^]
<i>EXACTLE</i>	38	4,73 (2,09)	-0,46 (0,45**)	39	4,72 (1,70)	-0,343 (0,47**)	-0,12 (-0,32; 0,09)* p = 0,2627 p = 0,257 [^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** SD obliczono na podstawie 95% przedziałów ufności, które wynosiły -0,603; -0,317 w grupie AAT oraz -0,489; -0,196;

[^] wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów poszczególnych badań;

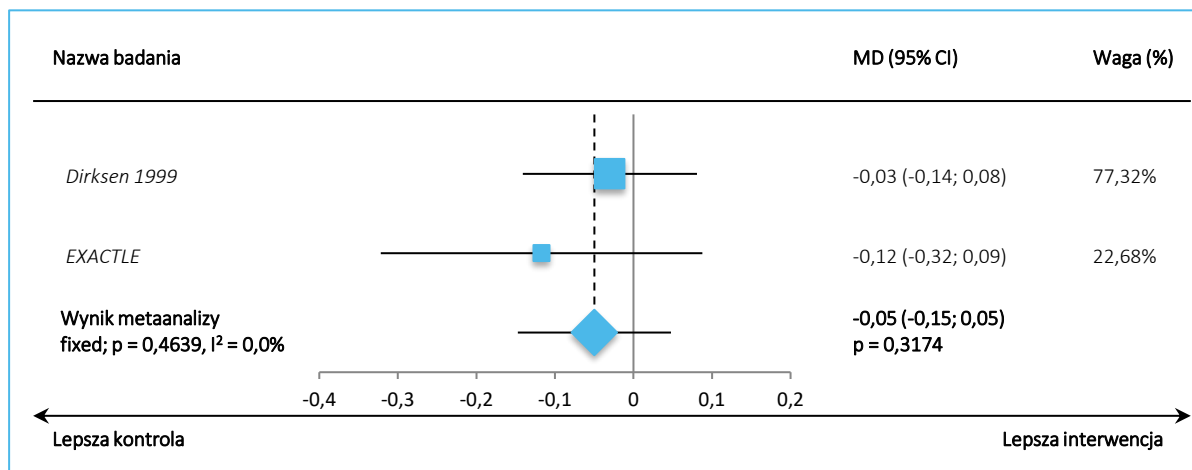
^{^^} jednostkę przeliczono z ml/mmHg/min dzieląc wartości przedstawione w badaniu przez przelicznik 2,987;

† wartość MD obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem czynników dopasowania (kraj, grupa leczenia, wartość początkowa);

Po dwóch latach badania *RAPID* odnotowano zmniejszenie wartości parametru DLco w obu analizowanych grupach: -0,74 (SD: 6,09) vs -0,50 (SD: 6,53) mmol/min/kPa, ale różnice te nie były znamienne statystycznie: MD = -0,23 (95% CI: -2,08; 1,61), p = 0,8037 (również w modelu statystycznym wykorzystanym przez autorów badania, p = 0,64). W pozostałych badaniach oceniano średnią roczną zmianę wartości DLco, a także zmianę odsetka wartości należnej tego parametru (w próbie *Dirksen 1999*) – odnotowano zmniejszenie obu tych parametrów, jednak różnice obserwowane między analizowanymi grupami nie były znamienne statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy danych dotyczący oceny średniej rocznej zmiany wartości DLco, na podstawie badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*. W przeprowadzonej metaanalizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między AAT a PBO w wielkości zmiany wartości DLco, MD = -0,05 mmol/min/kPa (95% CI: -0,15; 0,05), p = 0,3174. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, z uwagi na nieznamienną heterogeniczność danych (p = 0,4639).

Wykres 8. Średnia roczna zmiana wartości DLco – metaanaliza danych z badań *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.



5.4.3.5 Współczynnik dyfuzji tlenu węgla (K_{CO})

Ocenę stałej dyfuzji tlenu węgla (K_{CO}) zaprezentowali autorzy badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*. W obu badaniach przedstawiono średnie roczne zmiany wartości tego parametru (jednostka mmol/min/kPa/l), a dodatkowo w *Dirksen 1999* zaprezentowano średnią roczną zmianę procenta wartości należnej tego parametru. Dane dotyczące tego punktu końcowego zawiera tabela poniżej.

Tabela 40. Zmiany wartości parametru K_{CO} ; AAT vs PBO; badania *RAPID*, *EXACTLE*.

Badanie	AAT			PBO			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
Średnioroczna zmiana procenta wartości należnej parametru K_{CO} [%]							
<i>Dirksen 1999</i>	28	55,4% (15,29*)	-0,68 (1,38*)	28	52,1% (14,82*)	-0,69 (1,38*)	0,01 (-0,71; 0,73)* p = 0,9783* SE: 0,37 p = 0,98^
Średnioroczna zmiana wartości należnej K_{CO} [mmol/min/kPa/l]							
<i>Dirksen 1999</i>	28	0,98 (0,32*)	-0,0168 (0,0212*)	28	0,94 (0,26*)	-0,0162 (0,0212*)	-0,0006 (-0,0117; 0,0105)* p = 0,9155*;

Badanie	AAT			PBO			MD (95% CI)
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	
							SE: 0,01 p = 0,92 [^]
<i>EXACTLE</i>	38	0,82 (0,32)	-0,0360 (0,0488 ^{**})	39	0,86 (0,24)	-0,0350 (0,0494 ^{**})	-0,0010 (-0,0229; 0,0209)* p = 0,9288*; p = 0,967 [^]

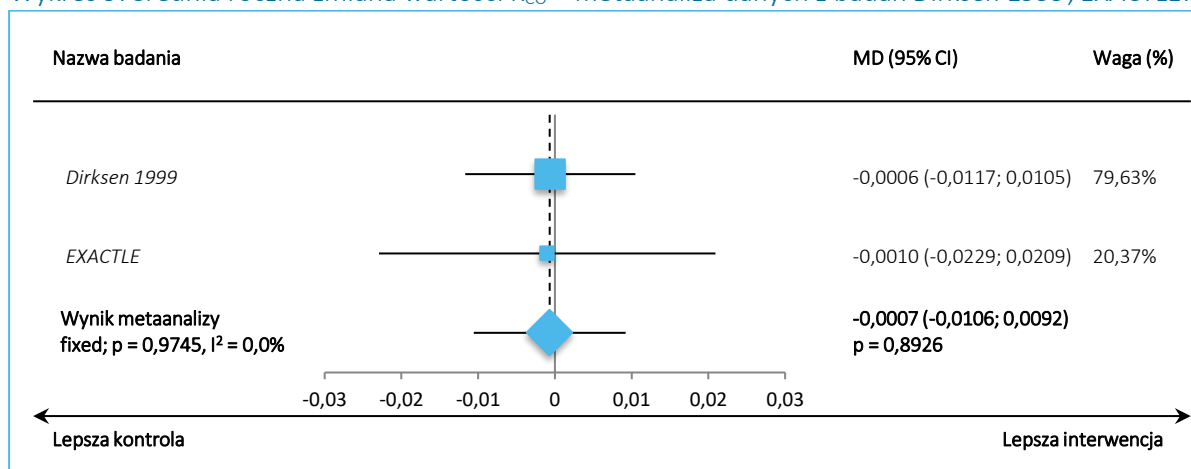
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** SD obliczono na podstawie 95% przedziału ufności: -0,051; -0,020 w obu grupach;

[^] wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów poszczególnych badań.

Średnioroczne zmiany wartości należnej parametru K_{CO} były bardzo zbliżone w obu analizowanych grupach (-0,68 oraz -0,69 punktu procentowego, odpowiednio w grupie AAT oraz PBO) i nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: MD = 0,01 (95% CI: -0,71; 0,73), p = 0,9783. Podobnie, w obu analizowanych badaniach zaobserwowano zmniejszenie wartości K_{CO} w każdej z grup, a obserwowane zmiany były niemal identyczne w grupach otrzymujących interwencję oraz placebo: nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi zarówno w badaniu *Dirksen 1999*, MD = -0,0006 (95% CI: -0,0117; 0,0105), p = 0,9155, jak i w próbie *EXACTLE*, MD = -0,0010 (95% CI: -0,0229; 0,0209), p = 0,9288.

Na wykresie poniżej zaprezentowano wynik metaanalizy danych dla oceny średniej rocznej zmiany wartości K_{CO} , na podstawie badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*. W metaanalizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między AAT a PBO w zmianie K_{CO} , MD = -0,0007 mmol/min/kPa/l (95% CI: -0,0106; 0,0092), p = 0,8926. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, ze względu na nieznamiennej heterogeniczność danych (p = 0,9745).

Wykres 9. Średnia roczna zmiana wartości K_{CO} – metaanaliza danych z badań *Dirksen 1999*, *EXACTLE*.

5.4.4 Wydolność fizyczna na podstawie stopniowanego marszowego testu wahadłowego ISWT

W badaniu *RAPID* wykonano ocenę wydolności fizycznej chorych za pomocą testu ISWT (z ang. *incremental shuttle walk test*). W teście ocenia się odległość pokonaną przez chorego w danej jednostce czasu w metrach, jego zwiększenie się w kolejnych pomiarach oznacza poprawę wydolności fizycznej (szczegółowy opis testu znajduje się w załączniku). Dane dotyczące tego punktu końcowego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Średnia zmiana wyniku testu ISWT; AAT vs PBO; badanie *RAPID*.

AAT, N = 93		PBO, N = 87		MD (95% CI)
Średnia wartość początkowa (SD) [m]	Średnia zmiana (SD) [m]	Średnia wartość początkowa (SD) [m]	Średnia zmiana (SD) [m]	
424,5 (183,0)	10,8 (139,8)	435,1 (199,7)	16,1 (101,6)	-5,30 (-40,84; 30,24)* $p = 0,7701^*$
				-13,09†, $p = 0,48^*$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† wartość MD obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem czynników dopasowania (kraj, grupa leczenia, wartość początkowa);

^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów badania.

W obu grupach odnotowano poprawę wyniku testu ISWT: pokonywany przez pacjentów dystans zwiększył się o 10,8 m w grupie AAT i 16,1 m w grupie placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie, MD = -5,30 (95% CI: -40,84; 30,24), $p = 0,7701$, co było zgodne we wnioskowaniu z wynikiem oceny autorów badania, wykonanym przy pomocy modelu dopasowanego względem czynników wyjściowych (MD = -13,09, $p = 0,48$).

5.4.5 Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc

W postępującej rozedmie płuc końcowym etapem jest przeszczepienie płuc lub zgon. W badaniu *RAPID* odnotowano 5 takich zdarzeń, określonych jako zdarzenia krańcowej niewydolności oddechowej. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc; badanie *RAPID*.

Punkt końcowy	AAT, N = 93	PBO, N = 87
Początkowa gęstość tkanki płuc, pomiar przy TLC [g/l]	47,1 (95% CI: 23,0; 76,1)	
Roczna zmiana gęstości tkanki płuc, pomiar przy TLC [g/l/rok]	-1,5	-2,2
Gęstość tkanki płuc w momencie krańcowej niewydolności oddechowej [g/l]	19,0 (95% CI: 3,5; 29,5)	
Zmiana gęstości płuc – w momencie krańcowej niewydolności płuc w stosunku do wartości początkowej [g/l]		27,1
Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc [lata]	18,1 (95% CI: 12,2; 30,1)	12,3 (95% CI: 8,1; 19,9)

Średnia gęstość płuc w momencie wystąpienia krańcowej niewydolności oddechowej była mniejsza niż 19,0 g/l (95% CI: 3,5; 29,5), a średnia wartość początkowa dla całej populacji (N = 180) wynosiła 47,1 g/l (95% CI: 23,0; 76,1). Na podstawie tych danych ekstrapolowano czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc (*terminal respiratory failure*), który w grupie AAT wyniósł 18,1 lat (95% CI: 12,2; 30,1), a w grupie PBO 12,3 lat (95% CI: 8,1; 19,9). Różnica czasu do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc wynosiła około 5,8 lat.

Skuteczność AAT obserwowana w badaniu *RAPID* okazała się znacząca klinicznie, ponieważ spowalniając utratę gęstości tkanki płuc przyczynia się do wydłużenia czasu do krańcowej niewydolności płuc (prowadzącej do przeszczepienia płuc lub zgonu), a tym samym do wydłużenia życia chorego. Stosując AAT chorzy mogą zyskać blisko 6 dodatkowych lat życia, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

5.4.6 Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGRQ

Ocenę stanu zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza oddechowego SGRQ (z ang. *the St George's Respiratory Questionnaire*) przedstawili autorzy badań *RAPID* i *EXACTLE*. W badaniu *RAPID* zaprezentowano zmiany całkowitego wyniku oraz oddzielnie dla domen oceniających objawy, aktywność oraz wpływ na funkcjonowanie psychospołeczne (szczegółowy opis kwestionariusza znajdują się w

załączniku). Natomiast w badaniu *EXACTLE* podano tylko zmianę całkowitego wyniku, bez wartości SD (ani SE czy 95% CI), oraz wartość p dla różnicy zmian między grupami.

Kwestionariusz SGRQ służy do oceny HRQoL u pacjentów z chorobą obturacyjną płuc. Całkowity wynik SGRQ wskazuje wpływ choroby na ogólny stan zdrowia i jest wyrażony jako procent ogólnego osłabienia (100 oznacza najgorszy możliwy stan zdrowia, a 0 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia). Średnia zmiana wyniku o 4 jednostki jest zmianą istotną klinicznie (MCID = 4). Wyższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia. Szczegóły odnośnie narzędzia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 43. Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ oraz poszczególnych jego domen; AAT vs PBO; badania *RAPID*.

Badanie	AAT			PBO			MD (95% CI)	
	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)		
SGRQ, wynik całkowity [punkty]								
<i>RAPID</i>	93	44,3 (17,1)	1,4 (11,1)	87	42,4 (18,0)	2,2 (11,7)	-0,80 (-4,14; 2,54)* p = 0,6384*; -0,19†, p = 0,91^	
<i>EXACTLE</i>	38	41,9 (17,9)	1,48 (bd.)	39	46,1 (17,2)	2,37 (bd.)	-0,89 (-5,40; 3,62)**, p = 0,695^	
SQRQ, wynik poszczególnych domen [punkty]								
	objawy	93	46,5 (22,7)	-1,4 (16,7)	87	44,1 (24,8)	2,0 (20,1)	-3,40 (-8,82; 2,02)* p = 0,2187*; -1,11†, p = 0,67^
<i>RAPID</i>	aktywność	93	62,1 (18,6)	1,7 (12,4)	87	60,1 (21,4)	2,6 (13,5)	-0,90 (-4,69; 2,89)* p = 0,6420*; -0,16†, p = 0,94^
	Wpływ na funkcjonowanie psychospołeczne	93	33,6 (18,4)	2,1 (14,8)	87	31,4 (17,6)	1,8 (12,5)	0,30 (-3,69; 4,29)* p = 0,8829*; 0,74†, p = 0,72^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** przedział ufności przeliczono z wartości p podanej przez autorów badania;

^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów badania;

† wartość MD obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem czynników dopasowania (kraj, grupa leczenia, wartość początkowa);

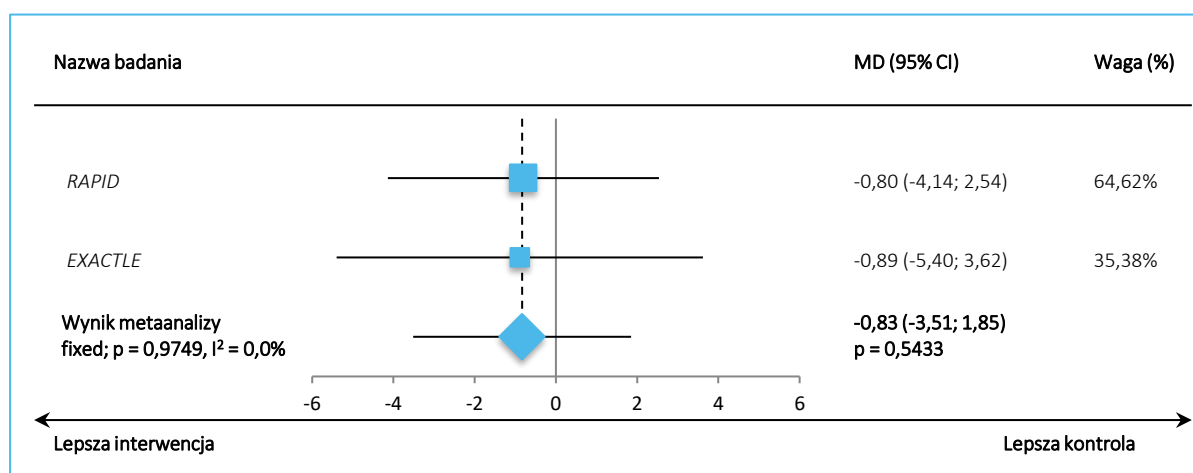
W badaniu *RAPID* zaobserwowano pogorszenie całkowitego wyniku SGRQ w obu grupach, o 1,4 punktu w grupie AAT i 2,2 w grupie PBO. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, MD = -0,80 (95% CI: -4,14; 2,54), p = 0,6384 (również w ocenie przedstawionej przez autorów badania,

wykorzystującej dopasowanie względem czynników wyjściowych: MD = -0,19, p = 0,91). Autorzy badania *EXACTLE* podali, że już na początku obserwacji chorzy wykazywali znaczące upośledzenie jakości życia wg kwestionariusza SGQR. Na końcu badania (ostatni dostępny pomiar dla każdego pacjenta) średni całkowity wynik zwiększył się o 1,48 w grupie AAT i o 2,37 w grupie PBO, co oznacza pogorszenie stanu zdrowia. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie, MD = -0,89, p = 0,695. W żadnym przypadku obserwowane zmiany oraz różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły minimalnego progu istotności klinicznej (zmiana o przynajmniej 4 punkty).

Również w ocenie zmian wyniku poszczególnych domen (badanie *RAPID*) raportowano pogorszenie (z wyjątkiem wyniku domeny oceniającej objawy w grupie AAT), ale również tutaj różnice zmian między grupami nie były istotne statystycznie.

Wykres zamieszczony poniżej przedstawia wynik metaanalizy danych dla oceny średniej zmiany całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ, na podstawie badań *RAPID* i *EXACTLE* – z uwagi na brak SD dla zmian w poszczególnych grupach w badaniu *EXACTLE* obliczenia przeprowadzono metodą odwrotnych wariancji. W metaanalizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między AAT a PBO w wielkości zmiany wyniku kwestionariusza SGRQ, MD = -0,83 (95% CI: -3,51; 1,85), p = 0,5433. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych (p = 0,9749).

Wykres 10. Średnia roczna zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ – metaanaliza danych z badań *RAPID*, *EXACTLE*.



W badaniu *RAPID-OLE* przedstawiono dodatkową ocenę stanu zdrowia pacjentów za pomocą kwestionariusza oddechowego SGRQ w poszczególnych przedziałach czasowych: 1. dnia fazy RCT badania, w 24 miesiącu i 48 miesiącu. Raportowano także wyniki średnich zmian wyniku w trakcie całego badania (RCT + faza rozszerzona) oraz w trakcie samej fazy rozszerzonej – wyniki w tabeli poniżej.

Tabela 44. Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ oraz poszczególnych jego domen; ESG vs DSG; badanie *RAPID-OLE*.

Pomiar	ESG, średnia (SD), N = 76					DSG, średnia (SD), N = 64				
	1. dzień	24. miesiąc	48. miesiąc	średnia zmiana od 1. dnia do 48. miesiąca	średnia zmiana od 24. miesiąca do 48. miesiąca	1. dzień	24. miesiąc	48. miesiąc	średnia zmiana od 1. dnia do 48. miesiąca	średnia zmiana od 24. miesiąca do 48. miesiąca
ocena objawów	48,5 (21,9)	47,0 (21,5)	53,2 (23,6)	5,14 (20,9)	6,60 (22,3)	44,3 (25,7)	45,6 (22,8)	45,0 (23,5)	0,83 (18,7)	0,73 (19,2)
ocena wpływu choroby	34,8 (18,3)	36,4 (20,4)	36,1 (19,6)	2,22 (17,6)	-0,22 (15,9)	30,8 (16,5)	32,1 (16,9)	34,3 (17,9)	2,91 (15,3)	1,63 (13,6)
ocena aktywności pacjenta	63,4 (17,6)	65,4 (20,5)	66,3 (20,4)	3,32 (15,8)	0,55 (14,1)	60,8 (20,8)	63,3 (20,2)	65,9 (20,6)	4,73 (14,7)	2,83 (14,0)
wynik ogólny	45,9 (16,7)	47,3 (18,2)	48,1 (18,5)	2,72 (15,2)	1,19 (13,6)	42,0 (17,0)	44,0 (16,9)	45,4 (17,0)	2,55 (12,8)	1,50 (12,1)

Nie odnotowano istotnych statystycznie zmian stanu zdrowia ocenianego na podstawie kwestionariusza SGRQ pomiędzy grupami.

5.4.7 Stężenie AAT w surowicy

Ocenę stężenia AAT w surowicy pacjentów na początku badania i w trakcie zastosowanego leczenia przedstawili autorzy próby *RAPID*. W badaniu wykonywano ocenę aktywności (*functional*) oraz ocenę ilościową (*antigenic*). Wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Średnia zmiana stężenia AAT w surowicy; AAT vs PBO; badanie *RAPID*.

Ocena	AAT, N = 93		PBO, N = 87		MD (95% CI)
	Średnia wartość początkowa (SD) [μ M]	Średnia zmiana (SD) [μ M]	Średnia wartość początkowa (SD) [μ M]	Średnia zmiana (SD) [μ M]	
Ilościowa (<i>antigenic</i>)	6,38 (4,62)	10,12 (3,52)	5,94 (2,42)	-0,07 (1,32)	10,19 (9,42; 10,96)* p < 0,0001* ; 10,05†, p = 0,02^
Aktywności (<i>functional</i>)	2,88 (3,65)	7,30 (2,50)	2,30 (1,34)	0,12 (0,96)	7,18 (6,63; 7,73)* p < 0,0001* ; 7,18†, p = 0,02^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość p dla analizy przedstawionej przez autorów badania;

† na podstawie analizy *post-hoc*, wyniki testu t przedstawiony przez autorów badania.

U chorych otrzymujących AAT w badaniu *RAPID* stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie stężenia AAT, zarówno w ocenie ilościowej jak i aktywności, w porównaniu do grupy placebo, $p < 0,0001$ ($p = 0,02$ w ocenie badaczy) dla obu porównań. Średnia różnica zmian między grupami dla oceny ilościowej

wyniosła 10,19 (95% CI: 9,42; 10,96) μM , a dla oceny aktywności 7,18 (95% CI: 6,63; 7,73) μM . Autorzy badania podali, że u chorych leczonych AAT w etapie z podwójnym zaślepieniem stężenie AAT w surowicy było wyższe u pacjentów z większą masą ciała i wyższymi początkowymi stężeniami AAT. Roczne tempo spadku gęstości płuc było odwrotnie proporcjonalne do uzyskiwanego stężenia AAT w surowicy, $p = 0,03$ (nie przedstawiono wartości liczbowych).

W fazie rozszerzonej badania *RAPID (RAPID-OLE)* również raportowano wyniki oceny stężenia AAT w surowicy pacjentów. Średnie stężenie AAT utrzymywało się poniżej 11 μM u pacjentów z obu grup przed rozpoczęciem leczenia i pierwszego dnia przystąpienia do badania, oraz w grupie pacjentów otrzymujących placebo w trakcie fazy RCT (do 24 miesiąca). Po przejściu chorych do fazy OLE, w grupie DSG (przydzielonej wcześniej do PBO) średnie minimalne stężenie AAT wynosiło więcej niż 11 μM we wszystkich kolejnych punktach czasowych (w miesiącach od 27 do 48) – podobne stężenie utrzymywało się w grupie leczonej AAT w obu fazach badania (grupa ESG) od 3 miesiąca do 48 miesiąca.

5.5 Bezpieczeństwo

Szczegółowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii przedstawiono w badaniach *RAPID* i *EXACTLE*. W próbie *Dirksen 1999* podano, że nie zaobserwowano żadnych AEs w trakcie terapii AAT lub PBO. Dodatkowo, w publikacji *Greulich 2018* przedstawiono informacje o bezpieczeństwie stosowania dwóch alternatywnych schematów terapii AAT w populacji chorych z badań *RAPID* oraz *RAPID-OLE* – wyniki tej analizy przedstawiono w osobnym rozdziale. W pierwszej kolejności w niniejszym rozdziale starano się ocenić bezpieczeństwo stosowania preparatu Respreeza, który otrzymywali pacjenci uczestniczący w badaniach *RAPID/RAPID-OLE* – wyniki pozostałych badań oraz metaanaliz badania *RAPID* z pozostałymi badaniami podano orientacyjnie, jako reprezentujące ogólnie bezpieczeństwo grupy preparatów stosowanych w leczeniu uzupełniającym AAT i stanowiące odniesienie dla wyników preparatu Respreeza. Bezpieczeństwo preparatów osoczopochodnych w dużej mierze może zależeć od procesu technologicznego wykorzystanego w produkcji (oczyszczanie osocza, filtrowanie, pasteryzacja, kontrola obecności patogenów), który jest inny w przypadku indywidualnych producentów, dlatego istotne jest wyszczególnienie bezpieczeństwa ocenianego preparatu.

5.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W tabeli poniżej zebrano informacje o ryzyku pojawienia się zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących terapię AAT oraz chorych otrzymujących placebo.

Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, AAT vs PBO, badania *RAPID* oraz *EXACTLE*.

Badanie	AAT			PBO			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)		
<i>RAPID</i>	93	92 (99%)	1298 (7,58)	87	86 (99%)	1068 [†] (7,23)	1,00 (0,97; 1,03) p = 0,9622	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9622
<i>EXACTLE</i>	38	37 (97%)*	bd.	39	38 (97%)*	bd.	1,00 (0,93; 1,07) p = 0,9852	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9852

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

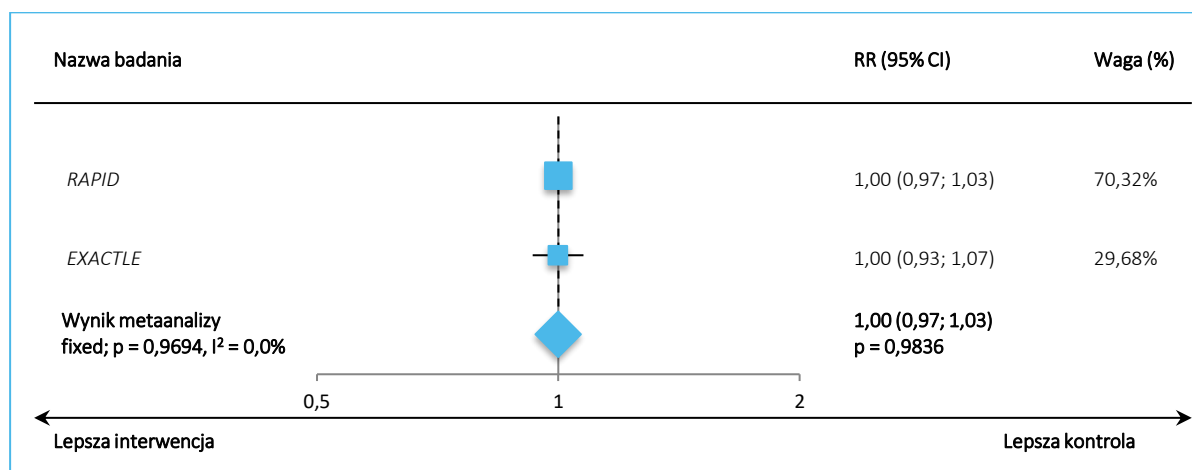
[†] jedno TEAE (atak paniki) nie zostało skalsyfikowane pod względem stopnia nasilenia;

W badaniu *RAPID* przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u niemal wszystkich ocenianych chorych (99%) w obu analizowanych grupach – nie stwierdzono przy tym różnic ogółem w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami: p = 0,922. Podobne obserwacje

poczyniono w badaniu *EXACTLE*, gdzie częstość występowania AEs wyniosła 97% w obu grupach ($p = 0,9852$).

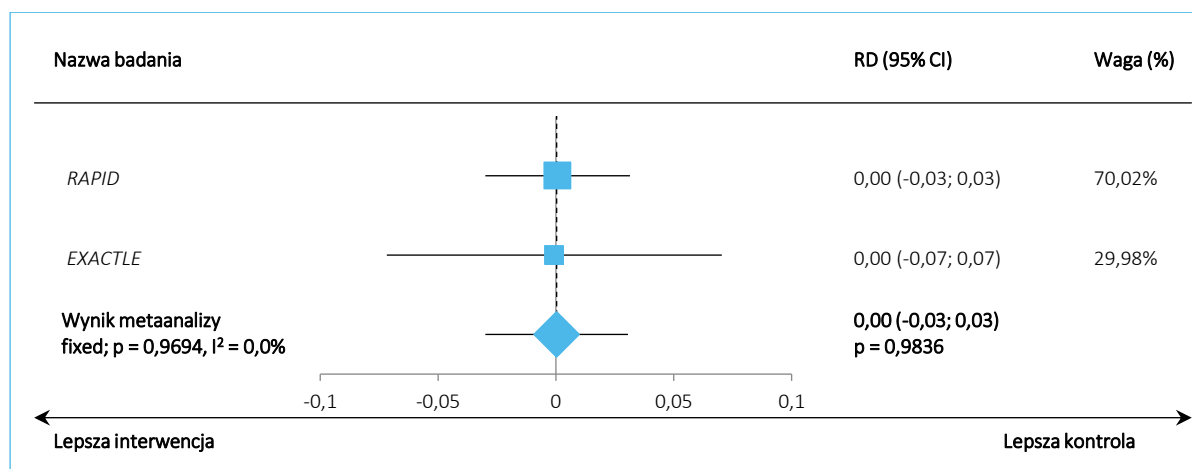
Przeprowadzono metaanalizę danych z obu badań, której wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 11. Ryzyko względne wystąpienia przynajmniej 1 AEs – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE*.



Wynik metaanalizy wskazywał na takie samo ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas terapii uzupełniającej AAT, jak podczas podawania placebo: RR = 1,00 (95% CI: 0,97; 1,03), $p = 0,9836$. Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności ocenianych badań ($p = 0,9694$). Dodatkowo, na wykresie poniżej zaprezentowano również wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia ocenianego zdarzenia.

Wykres 12. Różnica ryzyka wystąpienia przynajmniej 1 AEs – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE*.



5.5.2 Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs)

Informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAEs, ang. *treatment related adverse events*) odnaleziono w badaniach *RAPID* oraz *EXACTLE*. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia tych zdarzeń podsumowano w tabeli poniżej.

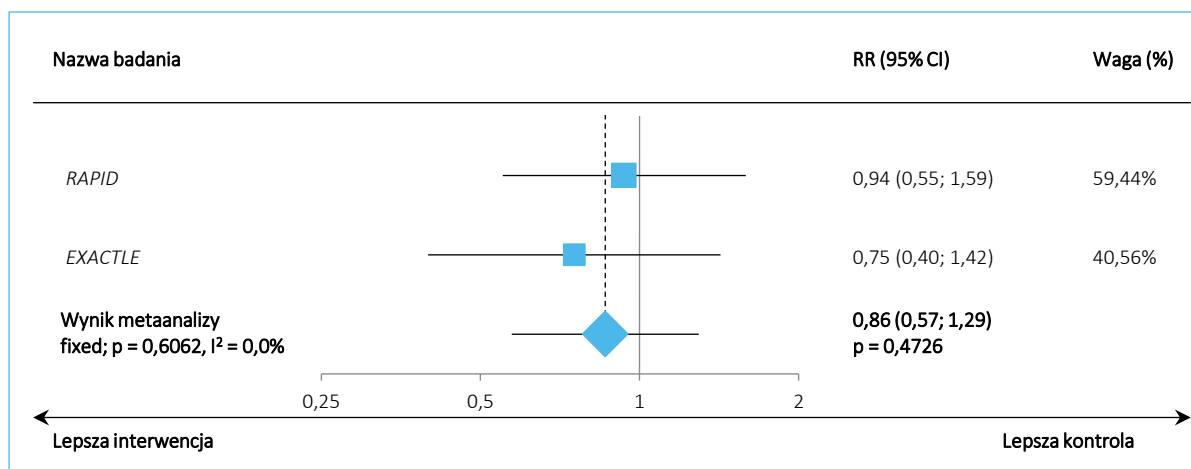
Tabela 47. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano TRAEs, AAT vs PBO, badania *RAPID* oraz *EXACTLE*.

Badanie	AAT			PBO			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)		
<i>RAPID</i>	93	21 (23%)	91 (0,53)	87	21 (24%)	50 (0,34)	0,94 (0,55; 1,59) p = 0,8050	-0,02 (-0,14; 0,11) p = 0,8051
<i>EXACTLE</i>	38	11* (28,9%)	14 (0,004†)	39	15* (38,5%)	35 (0,009†)	0,75 (0,40; 1,42) p = 0,3819	-0,10 (-0,31; 0,11) p = 0,3746

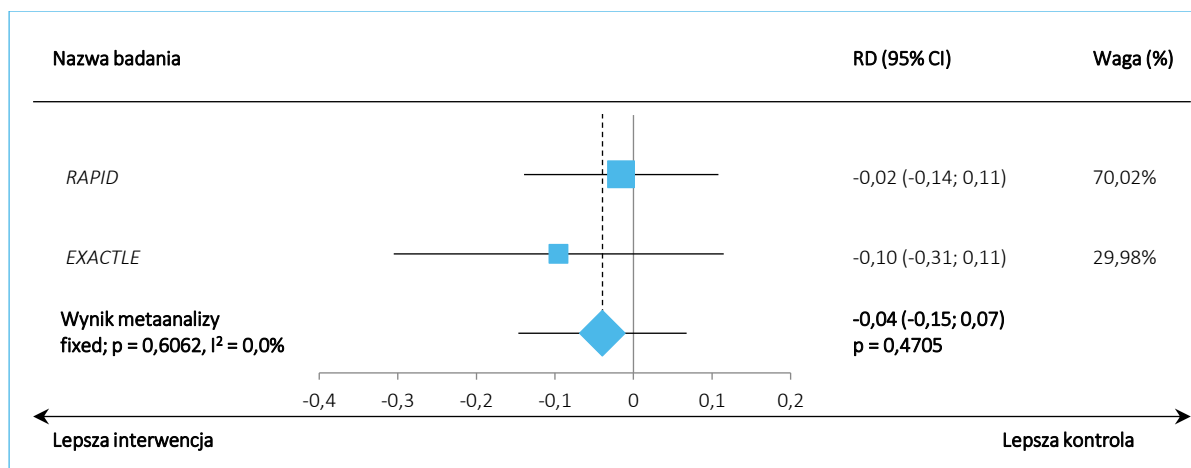
† częstość w przeliczeniu na wlew;

Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem preparatem Respreeza wystąpiły u około 23-24% chorych z obu grup badania *RAPID*, i nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy nimi: RR = 0,94 (95% CI: 0,55; 1,59), p = 0,8050. W badaniu *EXACTLE* odsetek zdarzeń uznanych za związane z leczeniem preparatem Prolastin był nieco wyższy i wynosił około 30% w grupie otrzymującej AAT oraz 39% w grupie kontrolnej, ale również nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami RR = 0,75 (95% CI: 0,40; 1,42), p = 0,3819.

Przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia TRAEs, wykorzystując dane z obu analizowanych badań – jej wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 13. Ryzyko względne wystąpienia TRAEs – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE*.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które zostałyby uznane za związane z leczeniem nie różniło się istotnie pomiędzy grupami otrzymujących AAT oraz PBO: RR = 0,86 (95% CI: 0,57; 1,29), p = 0,4726. W ramach metaanalizy nie stwierdzono istotnej (p = 0,6062) heterogeniczności analizowanych badań, więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych. Dodatkowo, na wykresie poniżej podsumowano również wynik metaanalizy różnicy ryzyka wystąpienia TRAEs pomiędzy grupami AAT oraz PBO.

Wykres 14. Różnica ryzyka wystąpienia TRAEs – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE*.

5.5.3 AEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu

Informacje o ryzyku zakończenia badania w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych odnaleziono w badaniach *RAPID* oraz *EXACTLE*. Zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 48. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano AEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu, AAT vs PBO, badania *RAPID* oraz *EXACTLE*.

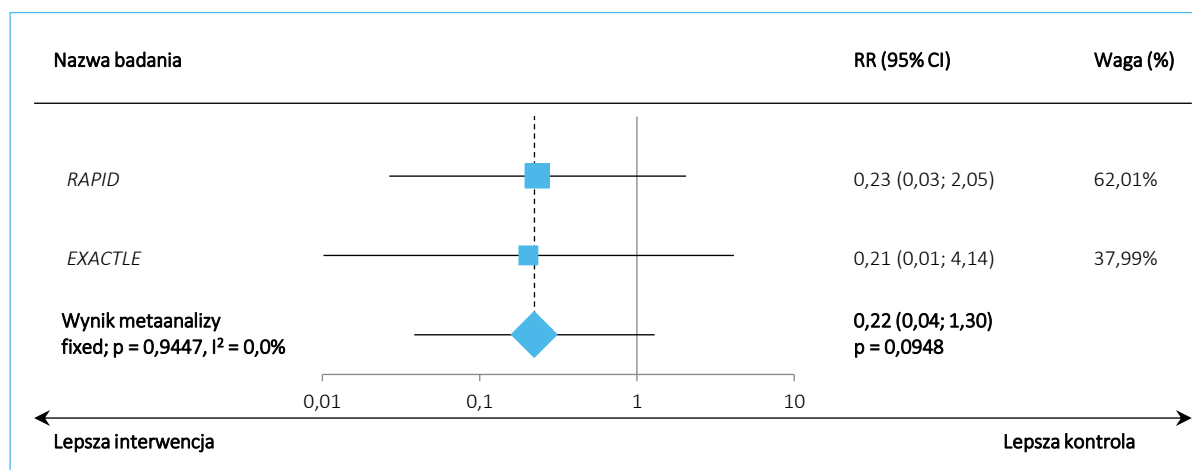
Badanie	AAT			PBO			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)		
<i>RAPID</i>	93	1 (1%)	1 (0,01)	87	4 (5%)	10 (0,07)	0,23 (0,03; 2,05) p = 0,1898	-0,04 (-0,08; 0,01) p = 0,1567
<i>EXACTLE</i>	38	0 (0%)	bd.	39	2 (5,1%)	bd.	0,21 (0,01; 4,14) p = 0,3014	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2254

Zdarzenia zakończenia udziału w badaniu w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych nie były częste w grupie otrzymującej preparat Respreeza w badaniu *RAPID*: 1 (1%) przypadek w porównaniu do 4 (5%) w grupie PBO: obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, RR = 0,23 (95% CI: 0,03; 2,05), p = 0,1898. W badaniu *RAPID* podano dodatkowo, że po jednym (1%) zdarzeniu w każdej z grupy uznano za związane z leczeniem.

Podobnie w badaniu *EXACTLE*, liczba osób z AEs prowadzącymi do zakończenia udziału w badaniu była niewielka w analizowanych grupach (0% vs 5,1%) i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi, RR = 0,21 (95% CI: 0,01; 4,14), p = 0,3014.

Wyniki metaanalizy danych z obu badań podsumowano na wykresie poniżej.

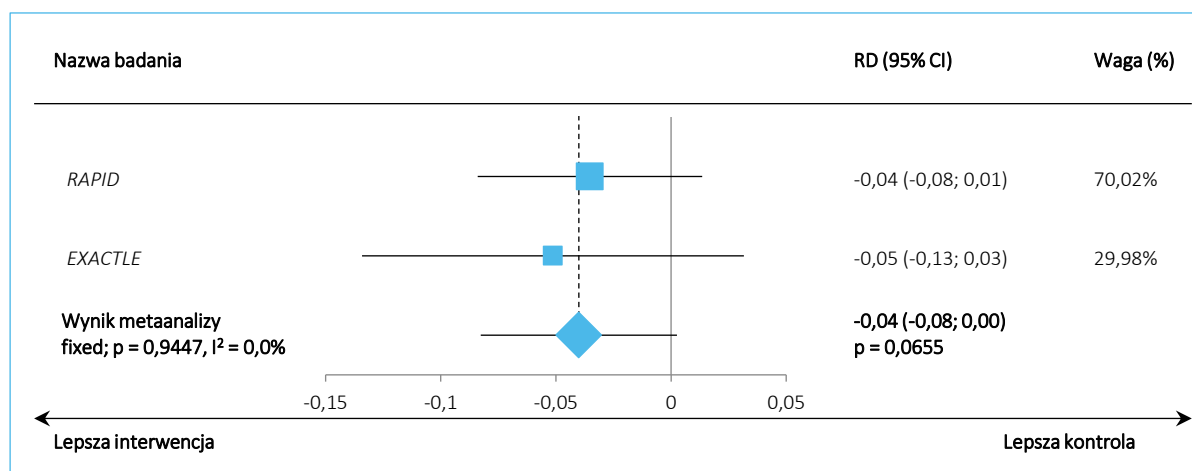
Wykres 15. Ryzyko względne wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia udziału w badaniu – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE*.



W ramach metaanalizy nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia konieczności zakończenia badania w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,22

(95% CI: 0,04; 1,30), $p = 0,0948$. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, z uwagi na brak istotnej heterogeniczności ($p = 0,9447$).

Wykres 16. Różnica ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia udziału w badaniu – metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE*.



5.5.4 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane

Informacje o częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) w badaniach *RAPID* oraz *EXACTLE* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano SAEs, AAT vs PBO, badania *RAPID* oraz *EXACTLE*.

Badanie	AAT			PBO			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	N	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)		
<i>RAPID</i>	93	28 (30%)	57 (0,33)	87	28 (32%)	45 (0,30)	0,94 (0,61; 1,44) $p = 0,7636$	-0,02 (-0,16; 0,11) $p = 0,7637$
<i>EXACTLE</i>	38	10 (26,3%)	28 (bd.)	39	18 (46,2%)	40 (bd.)	0,57 (0,30; 1,07) $p = 0,0809$	-0,20 (-0,41; 0,01) $p = 0,0640$

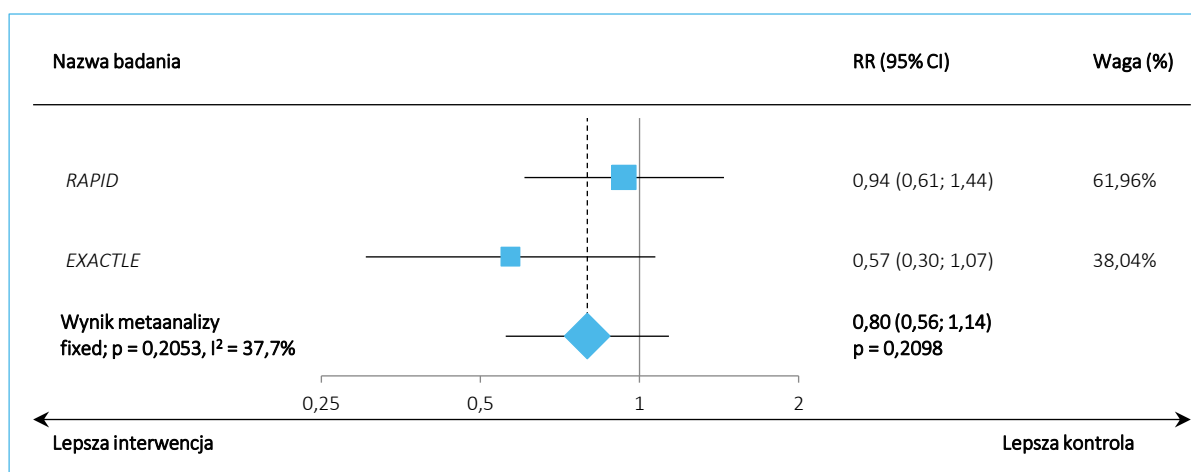
W badaniu *RAPID* stwierdzono 57 ciężkich AEs u 28 (30%) chorych z grupy AAT (preparat Respreeza), w porównaniu do 45 takich zdarzeń u 28 (32%) chorych z grupy PBO, w tym po jednym (1%) w każdej z grup uznano za związane z leczeniem. Nie stwierdzono, by obserwowane pomiędzy grupami częstości występowania SAEs były istotne statystycznie: RR = 0,94 (95% CI: 0,61; 1,44), $p = 0,7636$.

Z kolei w badaniu *EXACTLE* SAEs wystąpiły u 10 (26,3%) chorych (łącznie 28 zdarzeń) z grupy AAT (preparat Prolastin) i 18 (46,2%) pacjentów z grupy PBO (40 zdarzeń). W każdej z grup jedno SAEs było

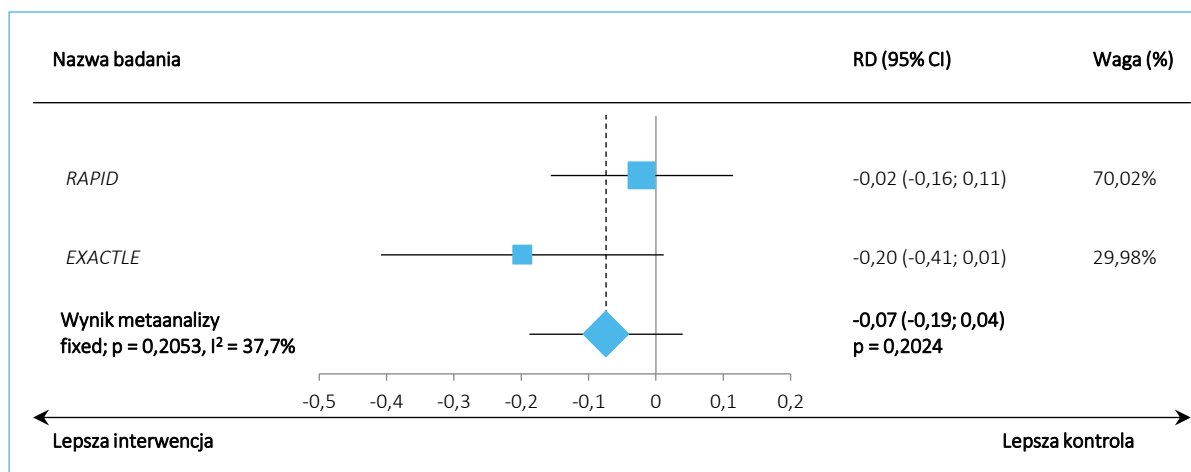
uznane za związane z leczeniem u 1 (3%) chorego – w grupie AAT była to łuszczyca, a w PBO – zatorowość płucna. Podobnie jak w badaniu *RAPID*, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia SAEs: RR = 0,57 (95% CI: 0,30; 1,07), p = 0,0809.

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę ryzyka wystąpienia SAEs w grupie AAT w porównaniu do PBO.

Wykres 17. Ryzyko względne wystąpienia SAEs– metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE*.



Metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* wskazywała na podobne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych grupach: RR = 0,80 (95% CI: 0,56; 1,14), p = 0,2098, co potwierdzało obserwacje wynikające z obu badań. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność (p = 0,2053) analizowanych danych, w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych. Dodatkowo, na wykresie poniżej podsumowano wynik metaanalizy dla oceny różnicy ryzyka wystąpienia SAEs pomiędzy ocenianymi grupami.

Wykres 18. Różnica ryzyka wystąpienia SAEs– metaanaliza danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE*.

5.5.5 Zgony

Informacje odnośnie ryzyka zgonu przedstawiono w badaniu *RAPID* i zostały one podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano zgon, AAT vs PBO, badanie *RAPID*.

Badanie	AAT, N = 93	PBO, N = 87	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)		
<i>RAPID</i>	1 (1,1%*)	3 (3,4%*)	0,31 (0,03; 2,94) $p = 0,3088$	-0,02 (-0,07; 0,02) $p = 0,2872$

W badaniu *RAPID* odnotowano 4 zgony: 1 (1,1%) w grupie AAT (niewydolność oddechowa) i 3 (3,4%) w grupie PBO (sepsa, zapalenie płuc, przerzutowy rak piersi). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku zgonu pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,31 (95% CI: 0,03; 2,94), $p = 0,3088$.

5.5.6 Pozostałe zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu *RAPID*

Autorzy badania *RAPID* przedstawili dane na temat częstości poszczególnych AEs. Za zdarzenie niepożądane uznawano jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie medyczne w trakcie badania, które następnie było oceniane przez badaczy za niezwiązane lub związane ze stosowanym leczeniem. Klasyfikowano również ich nasilenie (łagodne, umiarkowane, poważne [severe]). Za ciężkie AEs (*serious*) uznawano zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu, zagrażające życiu lub wymagające hospitalizacji. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badania *RAPID* zawiera tabela poniżej.

Tabela 51. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AAT vs PBO; badanie RAPID.

AEs	AAT, N = 93		PBO, N = 87		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	Liczba zdarzeń, n (roczna częstość)	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	Liczba zdarzeń, n (roczna częstość)		
TEAEs o nasileniu łagodnym	13 (14%)	780 (4,56)	16 (18%)	666 (4,51)	0,76 (0,39; 1,49) p = 0,4229	-0,04 (-0,15; 0,06) p = 0,4219
TEAEs umiarkowane	54 (58%)	447 (2,61)	43 (49%)	343 (2,32)	1,17 (0,89; 1,54) p = 0,2490	0,09 (-0,06; 0,23) p = 0,2437
TEAEs poważne (severe)	25 (27%)	71 (0,41)	27 (31%)	58 (0,39)	0,87 (0,55; 1,37) p = 0,5394	-0,04 (-0,17; 0,09) p = 0,5392
TEAEs w czasie pierwszych 24h	78 (84%)	373 (2,18)	78 (90%)	328 (2,22)	0,94 (0,83; 1,05) p = 0,2523	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2493
TEAEs związane z leczeniem w czasie pierwszych 24h	15 (16%)	51 (0,30)	18 (21%)	35 (0,24)	0,78 (0,42; 1,45) p = 0,4310	-0,05 (-0,16; 0,07) p = 0,4301
Reakcje w miejscu iniekcji	86 (92%)	702 (4,10)	83 (95%)	560 (3,79)	0,97 (0,90; 1,04) p = 0,4094	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4079
• w czasie pierwszych 72h	85 (91%)	677 (3,96)	83 (95%)	549 (3,72)	0,96 (0,89; 1,04) p = 0,2785	-0,04 (-0,11; 0,03) p = 0,2757
• związane z leczeniem	21 (23%)	91 (0,53)	21 (24%)	50 (0,34)	0,94 (0,55; 1,59) p = 0,8050	-0,02 (-0,14; 0,11) p = 0,8051
Zakażenia i zarażenia	77 (83%)	334 (1,95)	76 (87%)	369 (2,50)	0,95 (0,84; 1,07) p = 0,3904	-0,05 (-0,15; 0,06) p = 0,3889
Zapalenie oskrzeli	12 (13%)	26 (0,15)	11 (13%)	16 (0,11)	1,02 (0,48; 2,19) p = 0,9584	0,00 (-0,09; 0,10) p = 0,9584
Grypa	14 (15%)	14 (0,08)	10 (11%)	12 (0,08)	1,31 (0,61; 2,79) p = 0,4849	0,04 (-0,06; 0,13) p = 0,4804
Zapalenie nosa i gardła	30 (32%)	53 (0,31)	26 (30%)	58 (0,39)	1,08 (0,70; 1,67) p = 0,7314	0,02 (-0,11; 0,16) p = 0,7308
Zapalenie płuc	11 (12%)	15 (0,09)	12 (14%)	25 (0,17)	0,86 (0,40; 1,84) p = 0,6934	-0,02 (-0,12; 0,08) p = 0,6936
Zapalenie zatok	12 (13%)	17 (0,10)	10 (11%)	18 (0,12)	1,12 (0,51; 2,47) p = 0,7733	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7726
Zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (15%)	26 (0,15)	14 (16%)	25 (0,17)	0,94 (0,47; 1,85) p = 0,8477	-0,01 (-0,12; 0,10) p = 0,8478
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	18 (19%)	88 (0,51)	17 (20%)	72 (0,49)	0,99 (0,55; 1,80) p = 0,9749	0,00 (-0,12; 0,11) p = 0,9749
Zakażenia wirusowe^	3 (3%)	5 (0,03)	4 (5%)	6 (0,04)	0,70 (0,16; 3,05) p = 0,6361	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6359
Zaburzenia oddychania	63 (68%)	249 (1,45)	49 (56%)	127 (0,86)	1,20 (0,95; 1,52) p = 0,1191	0,11 (-0,03; 0,26) p = 0,1125
POChP	30 (32%)	107 (0,63)	20 (23%)	53 (0,36)	1,40 (0,86; 2,28) p = 0,1705	0,09 (-0,04; 0,22) p = 0,1615

AEs	AAT, N = 93		PBO, N = 87		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	Liczba zdarzeń, n (roczna częstość)	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)	Liczba zdarzeń, n (roczna częstość)		
Kaszel	20 (22%)	31 (0,18)	7 (8%)	7 (0,05)	2,67 (1,19; 6,01) p = 0,0173	0,13 (0,03; 0,24) NNH = 8 (5; 30) p = 0,0091
Duszności	17 (18%)	29 (0,17)	10 (11%)	11 (0,07)	1,59 (0,77; 3,28) p = 0,2093	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,1978
Ból gardła	22 (24%)	36 (0,21)	10 (11%)	13 (0,09)	2,06 (1,03; 4,09) p = 0,0398	0,12 (0,01; 0,23) NNH = 9 (5; 82) p = 0,0292
Zaburzenia żołądka i jelit	46 (49%)	104 (0,61)	47 (54%)	92 (0,62)	0,92 (0,69; 1,21) p = 0,5405	-0,05 (-0,19; 0,10) p = 0,5402
Nudności	15 (16%)	23 (0,13)	8 (9%)	11 (0,07)	1,75 (0,78; 3,93) p = 0,1722	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1582
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	48 (52%)	144 (0,84)	42 (48%)	101 (0,68)	1,07 (0,80; 1,43) p = 0,6551	0,03 (-0,11; 0,18) p = 0,6544
Pogorszenie stanu pacjenta	20 (22%)	62 (0,36)	14 (16%)	41 (0,28)	1,34 (0,72; 2,48) p = 0,3572	0,05 (-0,06; 0,17) p = 0,3509
Zmęczenie	8 (9%)	14 (0,08)	10 (11%)	12 (0,08)	0,75 (0,31; 1,81) p = 0,5198	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,5194
Gorączka	13 (14%)	15 (0,09)	6 (7%)	8 (0,05)	2,03 (0,81; 5,10) p = 0,1332	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1161
Zaburzenia układu nerwowego	46 (49%)	194 (1,13)	43 (49%)	134 (0,91)	1,00 (0,74; 1,34) p = 0,9960	0,00 (-0,15; 0,15) p = 0,9960
Ból głowy	37 (40%)	98 (0,57)	33 (38%)	105 (0,71)	1,05 (0,73; 1,51) p = 0,7989	0,02 (-0,12; 0,16) p = 0,7987
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej	35 (38%)	68 (0,40)	37 (43%)	75 (0,51)	0,88 (0,62; 1,27) p = 0,5032	-0,05 (-0,19; 0,09) p = 0,5027
Ból pleców	12 (13%)	12 (0,07)	10 (11%)	12 (0,08)	1,12 (0,51; 2,47) p = 0,7733	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7726

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† jedno TEAE (atak paniki) nie zostało skategoryzowane pod względem stopnia nasilenia;

^ odnotowane u < 10% chorych w obu grupach;

NS nieistotne statystycznie.

Większość AEs odnotowanych w badaniu *RAPID*, w którym stosowano preparat Respreeza, miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, poważne AEs stwierdzono u około 30% pacjentów: 71 zdarzeń u 25 (27%) chorych leczonych AAT i 58 zdarzeń u 27 (31%) pacjentów otrzymujących placebo.

Spśród raportowanych grup zdarzeń niepożądanych w badaniu *RAPID* najczęściej występowały zakażenia i zarażenia, u 83% i 87% chorych odpowiednio w grupie AAT i PBO. Najczęstszymi odnotowanymi

poszczególnymi AEs były reakcje w miejscu iniekcji (92% i 95% chorych odpowiednio w grupie AAT i PBO), ból głowy (40% vs 38%) i zapalenie nosa i gardła (32% vs 30%). Jedynymi działaniami niepożądanymi, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w częstości występowania były kaszel i ból gardła. Obydwa występowały znacznie częściej u chorych otrzymujących AAT, 22% vs 8%: RR = 2,67 (95% CI: 1,19; 6,01), NNH = 8 (95% CI: 5; 30), p = 0,0173 dla oceny kaszlu oraz 24% vs 11%: RR = 2,06 (95% CI: 1,03; 4,09), NNH = 9 (95% CI: 5; 82), p = 0,0292 dla oceny bólu gardła.

5.5.7 Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu RAPID-OLE (faza wydłużona badania RAPID)

W publikacji dotyczącej rozszerzonej fazy badania (*RAPID-OLE*) przedstawiono dane dotyczące oceny ryzyka wystąpienia poszczególnych TEAEs – zamieszczono je w tabeli poniżej.

Tabela 52. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AAT wczesna vs AAT późniejsza; badanie *RAPID-OLE*.

AEs	ESG, N = 76 pacjentolata = 146,46		DSG, N = 64 pacjentolata = 124,71		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń, (roczna częstość)		
Zdarzenia niepożądane ogółem						
TEAEs ogółem	76 (100%)	773 (5,28)	62 (96,9%)	620 (4,97)	1,03 (0,98; 1,09) p = 0,2165	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2213
• łagodne	15 (19,7%)	-	10 (15,6%)	-	1,26 (0,61; 2,62) p = 0,5293	0,04 (-0,09; 0,17) p = 0,5230
• umiarkowane	38 (50,0%)	-	33 (51,6%)	-	0,97 (0,70; 1,34) p = 0,8537	-0,02 (-0,18; 0,15) p = 0,8538
• poważne (<i>severe</i>)	23 (30,3%)	-	19 (29,7%)	-	1,02 (0,61; 1,70) p = 0,9410	0,01 (-0,15; 0,16) p = 0,9409
TEAEs związane z leczeniem	11 (14,5%)	21 (0,14)	7 (10,9%)	7 (0,06)	1,32 (0,54; 3,21) p = 0,5361	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,5287
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs	28 (36,8%)	57 (0,39)	23 (35,9%)	56 (0,45)	1,03 (0,66; 1,59) p = 0,9118	0,01 (-0,15; 0,17) p = 0,9117
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs związane z leczeniem	1 (1,3%)	1 (0,01)	3 (4,7%)	3 (0,02)	0,28 (0,03; 2,63) p = 0,2660	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2527

AEs	ESG, N = 76 pacjentolata = 146,46		DSG, N = 64 pacjentolata = 124,71		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń, (roczna częstość)		
Zgon w wyniku TEAEs	1 (1,3%) [^]	1 (0,01) [^]	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	2,53 (0,10; 61,11) p = 0,5673	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4913
Zgon w wyniku TEAEs związanego z leczeniem	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)	-	-
Poszczególne TEAEs (przedstawiono zdarzenia raportowane u ≥ 10 % pacjentów w jednej z grup)						
POChP	35 (46,1%)	105 (0,72)	21 (32,8%)	75 (0,60)	1,40 (0,92; 2,15) p = 0,1195	0,13 (-0,03; 0,29) p = 0,1061
zapalenie nosa i gardła	24 (31,6%)	34 (0,23)	16 (25,0%)	38 (0,30)	1,26 (0,74; 2,16) p = 0,3948	0,07 (-0,08; 0,21) p = 0,3865
ból głowy	15 (19,7%)	25 (0,17)	13 (20,3%)	33 (0,26)	0,97 (0,50; 1,89) p = 0,9324	-0,01 (-0,14; 0,13) p = 0,9325
pogorszenie stanu pacjenta	16 (21,1%)	38 (0,26)	11 (17,2%)	37 (0,30)	1,22 (0,61; 2,45) p = 0,5656	0,04 (-0,09; 0,17) p = 0,5606
zakażenie dolnych dróg oddechowych	11 (14,5%)	66 (0,45)	9 (14,1%)	48 (0,38)	1,03 (0,46; 2,33) p = 0,9448	0,00 (-0,11; 0,12) p = 0,9447
ból jamy ustnej i gardła	12 (15,8%)	13 (0,09)	7 (10,9%)	8 (0,06)	1,44 (0,60; 3,45) p = 0,4086	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3963
duszność	13 (17,1%)	36 (0,25)	5 (7,8%)	5 (0,04)	2,19 (0,82; 5,81) p = 0,1157	0,09 (-0,01; 0,20) p = 0,0893
zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (14,5%)	23 (0,16)	6 (9,4%)	15 (0,12)	1,54 (0,60; 3,94) p = 0,3639	0,05 (-0,06; 0,16) p = 0,3484
grypa	6 (7,9%)	7 (0,05)	10 (15,6%)	11 (0,09)	0,51 (0,19; 1,31) p = 0,1616	-0,08 (-0,18; 0,03) p = 0,1593
ból pleców	9 (11,8%)	12 (0,08)	6 (9,4%)	7 (0,06)	1,26 (0,48; 3,36) p = 0,6397	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,6350
kaszel	8 (10,5%)	16 (0,11)	7 (10,9%)	11 (0,09)	0,96 (0,37; 2,51) p = 0,9375	0,00 (-0,11; 0,10) p = 0,9376
zapalenie płuc	8 (10,5%)	13 (0,09)	7 (10,9%)	10 (0,08)	0,96 (0,37; 2,51) p = 0,9375	0,00 (-0,11; 0,10) p = 0,9376

AEs	ESG, N = 76 pacjentolata = 146,46		DSG, N = 64 pacjentolata = 124,71		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń (roczna częstość)	Liczba chorych ze zdarzeniem (%)	Liczba zdarzeń, (roczna częstość)		
kandydoza jamy ustnej	5 (6,6%)	16 (0,11)	8 (12,5%)	21 (0,17)	0,53 (0,18; 1,53) p = 0,2383	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2380
zapalenie oskrzeli	8 (10,5%)	15 (0,10)	4 (6,3%)	7 (0,06)	1,68 (0,53; 5,34) p = 0,3756	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3569
biegunka	9 (11,8%)	9 (0,06)	3 (4,7%)	3 (0,02)	2,53 (0,71; 8,94) p = 0,1506	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1160
obrzęk obwodowy	5 (6,6%)	6 (0,04)	7 (10,9%)	7 (0,06)	0,60 (0,20; 1,80) p = 0,3644	-0,04 (-0,14; 0,05) p = 0,3666
nudności	8 (10,5%)	9 (0,06)	3 (4,7%)	3 (0,02)	2,25 (0,62; 8,11) p = 0,2171	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1847

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w trakcie badania raportowano 1 przypadek TEAE niezwiązany z leczeniem (POChP), który doprowadził do zgonu pacjenta.

Profil bezpieczeństwa preparatu Respreeza w dłuższym okresie leczenia był podobny do tego obserwowanego w podstawowej fazie badania – do tego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą ESG, w której pacjenci otrzymywali leczenie od początku fazy podstawowej badania, a grupą DSG, która rozpoczynała leczenie dopiero w fazie wydłużonej – obserwacje te sugerują, że dłuższe stosowanie terapii uzupełniającej nie naraża pacjenta na dodatkowe zdarzenia niepożądane, ani nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych obserwowanych w początkowym etapie leczenia.

5.5.8 Porównanie bezpieczeństwa dwóch schematów podawania produktu Respreeza

Pacjenci uczestniczący w badaniu *RAPID* (a później w jego fazie wydłużonej *RAPID-OLE*) otrzymywali standardowo leczenie w zalecanej dawce 60 mg/kg masy ciała na tydzień, ale w szczególnych przypadkach (jak np. święta utrudniające cotygodniową wizytę) dopuszczono podanie równoważnej dawki 120 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. W publikacji *Greulich 2018* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy, która miała na celu porównanie bezpieczeństwa stosowania standardowej dawki, w porównaniu z dawkowaniem alternatywnym, zarówno w ramach badania *RAPID*, jak i w jego fazie wydłużonej *RAPID-OLE*. Autorzy przedstawili wyniki w postaci częstości zdarzeń przypadającej na pacjenta na rok (EAER, ang.

exposure adjusted event rates), oraz liczby zdarzeń przypadającej na jedną infuzję leku (IAER, ang. *infusion-adjusted event rate*).

Wyniki oceny bezpieczeństwa w podgrupach wyróżnionych względem schematu dawkowania w ramach podsumowano w tabeli poniżej. Analizę wykonano dla 75 chorych otrzymujących AAT oraz 70 otrzymujących placebo (w fazie podstawowej badania). W fazie podstawowej badania *RAPID* zastosowano łącznie 321 sekwencje infuzji leku (sekwencją określano podanie leku w dawce 60 mg/kg masy ciała, po którym następowała przynajmniej 1 dawka 120 mg/kg masy ciała) w grupie AAT, oraz 332 w grupie placebo, natomiast w fazie *RAPID-OLE* 653, co daje łącznie 884 sekwencje infuzji w przypadku grupy chorych otrzymujących AAT.

Ekspozycja na leczenie chorych otrzymujących AAT w dawce 60 mg/kg masy ciała wyniosła 158,20 pacjento-lat (8098 infuzji) w fazie podstawowej badania *RAPID*, 135,02 pacjento-lat (6948 infuzji) w grupie ESG badania *RAPID-OLE* oraz 113,27 pacjento-lat (5814 infuzji) w grupie DSG badania *RAPID-OLE*. Analogiczne wartości dla dawki 120 mg/kg masy ciała wyniosły 14,09 pacjento-lat (333 infuzje) w fazie podstawowej, oraz odpowiednio 12,50 pacjento-lat (297 infuzji) i 12,69 (303 infuzje) w grupach ESG oraz DSG próby *RAPID-OLE*.

Ekspozycja na leczenie wśród pacjentów otrzymujących placebo w schemacie 60 mg/kg masy ciała w ramach fazy podstawowej badania RCT wyniosła 134,92 pacjento-lata (6845 infuzji), natomiast wśród chorych otrzymujących leczenie w dawce 120 mg/kg masy ciała 15,55 pacjento-lat (374 infuzje).

Tabela 53. Porównanie częstości występowania TEAES oraz SAEs w różnych schematach dawkowania ATT, badania *RAPID* oraz *RAPID-OLE*.

Badanie	60 mg/kg		120 mg/kg		p dla 60 vs 120 mg/kg EAER	p dla 60 vs 120 mg/kg IAER
	EAER	IAER	EAER	IAER		
Jakiegokolwiek TEAE						
Ogółem	5,8844	0,1041	5,7038	0,1267	0,681	0,3449
<i>RAPID</i> , AAT	7,3194	0,1464	7,4512	0,1682	0,901	
<i>RAPID</i> , PBO	6,0838	0,1265	7,0760	0,1386	0,103 dla AAT vs PBO, 60 mg/kg 0,754 dla AAT vs PBO, 120 mg/kg	0,8036
<i>RAPID-OLE</i> , ESG	5,0870	0,0915	4,9618	0,0951	0,900	0,7266
<i>RAPID-OLE</i> , DSG	4,8203	0,0645	4,4908	0,1111	0,660	0,0386
SAEs						
Ogółem	0,3174	0,0057	0,4074	0,0079	0,850	1

Badanie	60 mg/kg		120 mg/kg		p dla 60 vs 120 mg/kg EAER	p dla 60 vs 120 mg/kg IAER
	EAER	IAER	EAER	IAER		
RAPID, AAT	0,3224	0,0031	0,3548	0,0093	0,975	
RAPID, PBO	0,2891	0	0,2573	0	0,684 dla AAT vs PBO, 60 mg/kg 0,879 dla AAT vs PBO, 120 mg/kg	1
RAPID-OLE, ESG	0,3702	0,0035	0,4802	0,0106	0,674	-
RAPID-OLE, DSG	0,4503	0,0108	0,3939	0,0036	0,950	-

Oba schematy dawkowania miały zbliżony profil bezpieczeństwa, i nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem lub poważnych (*serious*) zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących AAT w dawce 60 mg/kg masy ciała co tydzień oraz pacjentów otrzymujących ATT w dawce 120 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupą AAT oraz placebo w zakresie ryzyka pojawienia się tych zdarzeń, zarówno wśród chorych otrzymujących standardowo leczenie co tydzień oraz chorych otrzymujących wyższą dawkę co 2 tygodnie.

5.5.9 Pozostałe zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu EXACTLE

W próbie EXACTLE (ocena preparatu Prolastin) ponad 90% raportowanych AEs miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. W badaniu przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wszystkich ciężkich AEs, które wystąpiły u przynajmniej jednej osoby. Wyniki analizy ryzyka wystąpienia tych poszczególnych ciężkich AEs zawiera poniższa tabela.

Tabela 54. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AAT vs PBO; badanie EXACTLE.

AEs	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)		RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	AAT, N = 38	PBO, N = 39		
ciężkie zaostżenia†	5 (13%)	6 (15%)	0,86 (0,28; 2,57) p = 0,7805	-0,02 (-0,18; 0,13) p = 0,7798
zapalenie płuc	3 (8%)	4 (10%)	0,77 (0,18; 3,21) p = 0,7196	-0,02 (-0,15; 0,10) p = 0,7179
odma opłucnowa	2 (5%)	0 (0%)	5,13 (0,25; 103,43) p = 0,2862	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2207
migotanie przedsionków	2 (5%)	0 (0%)	5,13 (0,25; 103,43) p = 0,2862	0,05 (-0,03; 0,14) p = 0,2207
kolka żółciowa	1 (3%)	0 (0%)	3,08 (0,13; 73,26) p = 0,4871	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4579
zaparcia	1 (3%)	0 (0%)	3,08 (0,13; 73,26) p = 0,4871	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4579

AEs	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	AAT, N = 38	PBO, N = 39		
krwawienie z nosa	1 (3%)	0 (0%)	3,08 (0,13; 73,26) p = 0,4871	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4579
zaburzenia pęcherzyka żółciowego	1 (3%)	1 (3%)	1,03 (0,07; 15,82) p = 0,9852	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9852
refluks żołądkowo-przelykowy	1 (3%)	0 (0%)	3,08 (0,13; 73,26) p = 0,4871	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4579
malaria	1 (3%)	0 (0%)	3,08 (0,13; 73,26) p = 0,4871	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4579
krwotok miesięczkowy	1 (3%)	0 (0%)	3,08 (0,13; 73,26) p = 0,4871	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4579
łuszczyca	1 (3%)	0 (0%)	3,08 (0,13; 73,26) p = 0,4871	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4579
przemijający napad niedokrwienności	1 (3%)	0 (0%)	3,08 (0,13; 73,26) p = 0,4871	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4579
złamanie kończyny górnej	1 (3%)	0 (0%)	3,08 (0,13; 73,26) p = 0,4871	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4579
ból brzucha	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
krwotok w jamie brzusznej	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
krwawienie z odbytu	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
guzek	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
żółtaczka cholestatyczna	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
posocznica	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
ropień podskórny	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
zakażenie układu moczowego	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
bóle stawów	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
zapalenie kości i stawów	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
rak piersi	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
przewlekła obturacyjna choroba płuc	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641

AEs	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
	AAT, N = 38	PBO, N = 39		
duszność	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
wysięk w opłucnej	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
zatorowość płucna	0 (0%)	2 (5%)	0,21 (0,01; 4,14) p = 0,3014	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2254
obrzęk płuc	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641
liszaj twardzinowy	0 (0%)	1 (3%)	0,34 (0,01; 8,14) p = 0,5070	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4641

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

‡ zaostżenia z hospitalizacją, nie raportowane wcześniej jako SAEs;

NS nieistotne statystycznie.

Najczęstszymi ciężkimi AEs były: ciężkie zaostżenia z hospitalizacją (odnotowane odpowiednio u 13% i 15% chorych) oraz zapalenie płuc (8% vs 10%). Pozostałe zdarzenia występowały z częstością ≤ 5%. Ryzyko wystąpienia każdego z opisywanych AEs nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą AAT a PBO.

6 Respreeza versus Prolastin – badania z randomizacją

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Ze względu na rzadkość schorzenia i ograniczone dowody kliniczne porównawczą ocenę efektywności klinicznej leczenia uzupełniającego wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny rozszerzono na ogólnie ludzkie osoczo pochodne preparaty, w raporcie uwzględniono zatem także porównawczą ocenę produktu Respreeza z innymi preparatami AAT. Odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i aktywną kontrolą, porównujące produkty Respreeza i Prolastin: *Stocks 2006*. Ponieważ było to jedyne badanie prezentujące zestawienie analizowanego preparatu z jakimkolwiek innym lekiem, pozostałe próby porównujące inne komercyjne preparaty AAT przedstawiono tylko w Analizie Problemu Decyzyjnego – nie stwierdzono istotnych różnic między poszczególnymi produktami (*APD Respreeza 2021*). Należy przy tym zaznaczyć, że poddany ocenie porównawczej preparat Prolastin jest dostępny w Polsce, był już oceniany w tym wskazaniu przez AOTMiT (*AWA Prolastin 2017*) oraz był stosowany w drugim pod względem liczebności badaniu RCT (po próbie *RAPID*) – *EXACTLE*.

Głównym celem badania *Stocks 2006* była analiza biorównoważności dwóch preparatów poprzez ocenę średniego stężenia alfa1-antytrypsyny (AAT) w surowicy w stanie stacjonarnym pomiędzy 7. a 11. tygodniem od momentu rozpoczęcia fazy z podwójnym zaślepieniem. Sprawdzano również utrzymywanie się tygodniowego stężenia AAT powyżej wartości 11 μM , co odpowiada wartości ochronnej, uzupełniającej niedobór. Drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena bezpieczeństwa i tolerancji stosowanych preparatów oraz stężenia AAT w warstwie płynu pokrywającego nabłonek oddechowy. Ponadto w fazie otwartej badano także aktywność AAT podczas stanu stacjonarnego.

Szczegóły dotyczące metodyki próby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Charakterystyka metodyki badania *Stocks 2006* włączonego do oceny biorównoważności produktu Respreeza vs Prolastin.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (Respreeza vs Prolastin)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Stocks 2006</i>	hipoteza <i>non-inferiority</i> *	IIA/4 (R1; B2; W1)	10 tygodni fazy z podwójnym zaślepieniem + faza otwarta: 14 tygodni [^]	bd.	30 vs 14	mITT ^{^^} – analiza skuteczności i bezpieczeństwa	wieloośrodkowe	ZLB Behring LLC

- * wykazana jeśli dolna wartość 90% CI dla różnicy w średnim stężeniu AAT w surowicy w stanie stacjonarnym (*steady-state*) między grupami > -3 μM (przy założeniu, że różnica między grupami wyniesie nie więcej niż -3 μM);
- ^ chorzy z grupy produktu Prolastin zostali przeniesieni na leczenie produktem Respreeza; po zakończeniu fazy otwartej następowala 6-miesięczna obserwacja chorych w kierunku zakażeń wirusem HIV i wirusami zapalenia wątroby;
- ^^ w ocenie biorównoważności uwzględniono chorych poddanych randomizacji, dla których dostępne były dane; do analizy bezpieczeństwa włączono chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Próba była podzielona na dwie fazy: z podwójnym zaślepieniem oraz etap otwarty. Pierwsza faza, w której chorzy zostali poddani randomizacji do leczenia produktem Respreeza lub Prolastin (grupa kontrolna) trwała 10 tygodni. Następnie pacjenci z grupy kontrolnej zostali przeniesieni na terapię produktem Respreeza – ten etap badania trwał 14 tygodni. Po zakończeniu leczenia w otwartej fazie badania rozpoczynano 6-miesięczną obserwację chorych w kierunku zakażeń wirusem HIV i wirusami hepatotropowymi.

Badanie *Stocks 2006* było próbą o dobrej jakości, uzyskując 4 na 5 możliwych punktów w skali Jadad – w publikacji nie podano precyzyjnego opisu metod randomizacji. Szczegóły punktacji zawiera tabela poniżej.

Tabela 56. Wynik oceny jakości badania *Stocks 2006* według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>Stocks 2006</i>	tak	w stosunku 2:1	podwójne	zastosowanie dwóch nieprzezroczystych toreb infuzyjnych przygotowanych w szpitalnej aptece; w grupie produktu Respreeza do drugiej torby dodawana była sól fizjologiczna (objętość i czas wlewu produktu Prolastin jest dwa razy większy niż produktu Respreeza)	tak

W wyniku randomizacji do grupy produktu Respreeza włączono 30 chorych, a do grupy kontrolnej 14. Fazę z podwójnym zaślepieniem ukończyło 43 (98%) chorych – jeden pacjent z grupy kontrolnej zmarł. Fazę otwartą badania ukończyło 42 (95%) chorych, gdyż jeden chory zrezygnował z uczestnictwa w próbie. Ocenę bezpieczeństwa zakończyło 41 (93%) pacjentów. Żadnego chorego nie utracono z obserwacji. Przepływ chorych w badaniu prezentuje poniższa tabela.

Tabela 57. Przepływ chorych w badaniu *Stocks 2006*.

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania, poddani randomizacji	Ukończenie fazy podwójnie zaślepienie	Ukończenie fazy otwartej	Ukończenie obserwacji oceny bezpieczeństwa w kierunku zakażeń wirusowych
Produkt Respreeza	30	30 (100%)	-	-

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania, poddani randomizacji	Ukończenie fazy podwójnie zaślepionej	Ukończenie fazy otwartej	Ukończenie obserwacji oceny bezpieczeństwa w kierunku zakażeń wirusowych
Produkt Prolastin	14	13 (93%)*	-	-
Łącznie	44	43 (98%)	42 (95%)**	41 (93%)

* 1 chory zmarł.

** 1 pacjent zrezygnował z uczestnictwa w badaniu.

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia *Cochrane Collaboration* i podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w analizowanych badaniach RCT (Stocks 2006).

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Biorównoważność	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W publikacji określono próbę jako randomizowaną bez podania większej ilości szczegółów. Mimo to na podstawie opisu procesu randomizacji w innych artykułach autorów, faktu, że w przeprowadzeniu badania brała udział duża firma biotechnologiczna doświadczona w prowadzeniu badań klinicznych wysokiej jakości oraz podobieństw w większości wyjściowych charakterystyk między grupami ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji oceniono jako niskie. Należy zaznaczyć, że pacjenci leczeni produktem Respreeza byli młodsi (średni wiek [SD]: 50 [7] vs 56 [9], $p = 0,0095$) oraz było wśród nich więcej mężczyzn (70% vs 50%, wynik nieistotny statystycznie), jednak w związku z niewielką liczebnością grup (30 vs 14) różnice te mogą być dziełem przypadku.

Również ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanych interwencji było niskie. Zarówno pacjenci, jak i osoby sprawujące nad nimi opiekę medyczną nie były świadome, jaka interwencja była stosowana. W związku z innym wyglądem i dwukrotnie większą objętością produktu Prolastin, aby utrzymać podwójne zaślepienie leczenie podawano w dwóch, nieprzezroczystych opakowaniach z tym, że w grupie otrzymującej produkt Respreeza w drugiej kroplówce znajdowała się sól fizjologiczna. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT u pacjentów z dostępnymi danymi, natomiast bezpieczeństwo zostało ocenione wśród uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Fazę podwójnie zaślepioną badania, podczas której porównywano produkty Respreeza i Prolastin, ukończyło 43 (98%) pacjentów. Wyniki dostępne były dla prawie wszystkich uczestników. W przypadku oceny biorównoważności w każdym tygodniu uwzględnionym w analizie dostępność danych przekraczała 90%. W związku z tym ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych określono jako niskie.

Pomiar biorównoważności był obarczony niskim ryzykiem błędu systematycznego. Została wykorzystana odpowiednia do tego celu metoda, która nie różniła się między grupami. O ile nie podano informacji o zaślepieniu pracowników laboratorium oceniających stężenie enzymu w materiale od pacjentów, to posiadanie takiej wiedzy nie wiązałooby ze zwiększeniem ryzyka błędu systematycznego w tej domenie.

W publikacji nie przedstawiono szczegółowych definicji wszystkich punktów końcowych bezpieczeństwa. Istnieje zatem wątpliwość, czy badacze kierowali się ogólnie ustalonymi kryteriami zdarzeń niepożądanych. Jednakże to, że nie różniło się to między obiema grupami oraz osoby oceniające bezpieczeństwo nie miały świadomości stosowanej u pacjentów interwencji, skutkowało ocenieniem ryzyka błędu systematycznego w tej domenie jako niskie.

Analizę punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z planem opisanym w sekcji dotyczącej metodologii. Tym samym również selekcja raportowanego wyniku nie wiązała się ze zwiększeniem ryzyka błędu systematycznego.

Podsumowując, badanie *Stocks 2006* charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich pięciu domenach ocenianych przy użyciu narzędzia RoB2.



6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Stocks 2006* włączono dorosłych chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny (stężenie AAT w surowicy $< 11 \mu\text{M}$), warunkowanym genetycznie (genotypy ZZ, Z/null, null/null), u których występowała rozedma potwierdzona w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości. Ponadto u chorych musiano stwierdzić co najmniej jedno z poniższych: cechy zniszczenia płuc w RTG, nieprawidłowa czynność płuc ($\text{FEV}_1 \leq 80\%$ wartości należnej) bądź roczny spadek $\text{FEV}_1 \geq 35 \text{ ml}$ lub $\geq 18\%$ wartości należnej. Pacjenci nie mogli być leczeni preparatami AAT lub produktami osoczopochodnymi w ciągu ≥ 4 tygodni przed skryningiem (wyjątek stanowiły osoby biorące udział we wcześniejszych próbach nad produktem Respreeza). Do badania nie włączono chorych m.in. z istotnymi chorobami współistniejącymi, selektywnym niedoborem IgA, zakażeniem HIV, HBC i HCV czy alergią na preparaty wyprodukowane z osocza lub mannitol.

Szczegółowe kryteria włączania i wykluczania chorych z próby przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 59. Kryteria selekcji chorych w badaniu *Stocks 2006* włączonym do oceny biorównoważności produktu Respreeza vs produktu Prolastin.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Stocks 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza AATD (stężenie AAT w surowicy < 11 μM), fenotyp PI*ZZ, PI*Z/null lub Pi null/null • rozedma potwierdzona w obrazie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (ang. <i>thin section computerized tomography scan</i>) • spełnienie ≥ 1 kryterium z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ○ zniszczenie płuc potwierdzone w badaniu RTG ○ nieprawidłowa czynność płuc ($FEV_1 \leq 80\%$ wartości należnej) ○ roczny spadek $FEV_1 \geq 35$ ml lub $\geq 18\%$ wartości należnej • brak leczenia preparatami AAT lub produktami osoczopochodnymi w ciągu ≥ 4 tygodni przed skryningiem (z wyjątkiem osób, które uczestniczyły we wcześniejszych badaniach nad ocenianym lekiem) • wiek 18-70 lat • mężczyźni oraz kobiety w wieku pomenopauzalnym, niebędące w ciąży, nie w okresie laktacji, stosujące powszechnie uznane metody antykoncepcji, z ujemnym wynikiem testu ciążyowego • zgoda na udział w badaniu i chęć uczestnictwa w nim przez 6 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> • istotna choroba współistniejąca • uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych • alergia na preparaty wyprodukowane z osocza lub mannitol • selektywny niedobór IgA • obecnie palący • osoby, które uczestniczyły w badaniach nad nowymi lekami lub preparatami znajdującymi się w obrocie w ciągu 3 miesięcy • zakażenie HIV, HBC lub HCV

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Łącznie w próbie *Stocks 2006* uwzględniono 44 chorych – 30 poddano leczeniu produktem Respreeza, a 14 produktem Prolastin. W grupie analizowanego leku większość stanowili mężczyźni (70%), natomiast w grupie kontrolnej liczba kobiet i mężczyzn była w proporcji 1:1. Chorzy włączeni do grupy produktu Respreeza byli młodsi niż pacjenci z grupy kontrolnej (odpowiednio średnia wieku 50 vs 56 lat). Średnie wartości należnej FEV_1 w obu analizowanych grupach wskazywały na obturację dróg oddechowych o umiarkowanym nasileniu (zgodnie z definicją 35-60%), a wartości BMI wyniosła odpowiednio 26,9 i 29,2 kg/m²). Ogółem większość wyjściowych parametrów demograficznych i klinicznych nie różniła się istotnie między analizowanymi grupami interwencji – jedynie w przypadku wieku chorych odnotowane różnice były znamienne ($p = 0,0095$).

Tabela 60. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych z badania *Stocks 2006* włączonego do oceny biorównoważności produktu Respreeza vs produktu Prolastin.

Grupa	Produkt Respreeza	Produkt Prolastin
Liczba chorych (N)	30	14
Liczba mężczyzn (%)	21 (70%)	7 (50%)
Średni wiek (SD); zakres [lata]	50 (7); 37-68	56 (9); 40-72
Rasa biała (%)	30 (100%)	14 (100%)
Średnia wartość należnej FEV ₁ (SD); zakres [%]	48,0 (22,2); 16,0-92,9	45,2 (16,7); 15,0-84,2
Średnie stężenie AAT w surowicy w momencie skryningu (SD); zakres [μ M]	5,7 (1,5); 3,7-10,1 (n = 29)	6,0 (1,4); 3,6-9,2
Średnia wartość BMI (SD); zakres [kg/m ²]	26,9 (5,9); 18,1-49,9	29,2 (5,1); 22,7-40,5
Średni czas od momentu diagnozy (SD); zakres [lata]	7,5 (5,9); 0,3-20,4	7,0 (5,7); 1,3-17,6
Genotyp PI*ZZ (%)	30 (100%)	14 (100%)

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Podczas fazy z podwójnym zaślepieniem chorzy otrzymywali alfa1-antytrypsynę w postaci produktów Respreeza lub Prolastin (grupa kontrolna). Obie interwencje podawane były dożylnie w dawce 60 mg/kg m.c. na tydzień. Po 10 tygodniach pacjenci z grupy kontrolnej zostali przeniesieni na leczenie produktem Respreeza. W próbie nie podano informacji o dodatkowej terapii. Zbiorcze zestawienie opisywanej interwencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 61. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny biorównoważności porównania AAT vs placebo; badanie *Stocks 2006*.

Badanie	Produkt Respreeza	Produkt Prolastin	Dodatkowe leczenie
Faza z podwójnym zaślepieniem	<p>AAT (alfa1-antytrypsyna) Respreeza dożylnie 60 mg/kg mc. na tydzień, przez 10 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu utrzymania zaślepienia dawki obu leków podzielono na dwie torby infuzyjne przygotowane w szpitalnej aptece; w przypadku chorych otrzymujących produkt Respreeza druga torba zawierała sól fizjologiczną 	<p>AAT (alfa1-antytrypsyna) Prolastin dożylnie 60 mg/kg mc. na tydzień, przez 10 tygodni</p>	nie sprecyzowano
Faza otwarta	<p>AAT (alfa1-antytrypsyna) Respreeza dożylnie 60 mg/kg mc. na tydzień, przez 14 tygodni</p>		

6.4 Biorównoważność

W badaniu *Stocks 2006* analizę wykonano w populacji chorych poddanych randomizacji, dla których dostępne były wymagane dane. Przyjęto, że produkt Respreeza jest biorównoważny produktowi Prolastin, jeśli dolna wartość 90% CI dla różnicy między grupami w średnim stężeniu AAT w surowicy w stanie stacjonarnym (*steady-state*) będzie $> -3 \mu\text{M}$. Testowano również hipotezę utrzymywania się stężenia AAT w surowicy w stanie stacjonarnym produktu Respreeza powyżej progu ochronnego, co potwierdzano, jeśli dolna wartość 90% CI średniego stężenia była $> 11 \mu\text{M}$ dla produktu Respreeza. Analizy dotyczyły okresu między 7. a 11. tygodniem od rozpoczęcia fazy z podwójnym zaślepieniem. Łącznie chorzy obserwowani byli przez 24 tygodni, z cotygodniowym pomiarem stężenia AAT w surowicy (przez kolejne 14 tygodni wszyscy otrzymywali produkt Respreeza). Ponadto po zakończeniu leczenia w otwartej fazie badania rozpoczynano 6-miesięczną obserwację chorych w kierunku zakażeń wirusem HIV i wirusami hepatotropowymi.

6.4.1 Stężenie AAT w surowicy

W analizowanym badaniu potwierdzono biorównoważność obu stosowanych preparatów AAT. Dolna wartość 90% CI dla różnicy średniego stężenia AAT w stanie stacjonarnym w okresie 7-11 tygodnia próby wyniosła $-2,77 \mu\text{M}$, a więc spełniła zakładane kryterium *non-inferiority* produktu Respreeza względem produktu Prolastin ($> -3 \mu\text{M}$). Obserwowane różnice między grupami były istotne dla dwustronnego testu z poziomem istotności statystycznej 10% ($p = 0,0722$) – autorzy badania stwierdzili, że może to być spowodowane faktem, iż jak wykazano w dodatkowej analizie leków, chorzy z grupy kontrolnej, pomimo otrzymywania podobnej ilości ATT w teście czynnościowym, otrzymali istotnie więcej AAT w teście antygenowym w przeliczeniu na jednostkę aktywnej ATT, co mogło przyczynić do wyższego stężenia antygenowego ATT obserwowanego w ich surowicy. Dla standardowego progu istotności statystycznej ($p = 0,05$) różnice nie były znamienne.

Ponadto wykazano, że podczas stosowania produktu Respreeza utrzymuje się ochronne stężenie tego leku – średnie stężenie AAT między 7. a 11. tygodniem w grupie analizowanego leku wyniosło $17,7 \mu\text{M}$ (90% CI: 16,9; 18,5). Dane z próby przedstawiono zbiorczo w poniższej tabeli.

Tabela 62. Stężenie AAT w surowicy, badanie *Stocks 2006*.

Punkt końcowy	Założone kryterium	Wynik [μM]	Spełnienie założonego kryterium
Stężenie AAT w surowicy [μM]; biorównoważność produktu Respreeza względem produktu Prolastin	biorównoważność: dolna wartość 90% CI różnicy średnich stężeń pomiędzy grupami w okresie 7- 11. tyg. próby >-3 11 μM	-2,77 [^]	TAK
Utrzymywanie się stężenia ochronnego AAT; produkt Re- spreeza	dolna wartość 90% CI średniego stężenia w okresie 7-11. tyg. próby > 11 μM	16,9	TAK

[^] dolna wartość 90% przedziału ufności; średnia różnica między grupami wyniosła -1,45 (90% CI: -2,77; -0,13), p = 0,0722.

6.4.1.1 Stężenie AAT w płynie wyścielającym nabłonek oddechowy

Dodatkowo w próbie *Stocks 2006* przeprowadzono ocenę stężenia AAT w warstwie płynu na powierzchni nabłonka oddechowego – dotyczyła ona 15 pacjentów, u których wykonano bronchoskopię i BAL. W obu grupach wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia AAT w 11. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych (odpowiednio p = 0,0025 w grupie produktu Respreeza i p = 0,0115 w grupie produkt Prolastin). Różnice obserwowane między badanymi produktami nie były znamienne, MD = 447,5 (90% CI: -471,5; 1366,4) nM, p = 0,4041. Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 63. Stężenie AAT w płynie wyścielającym nabłonek oddechowy, badanie *Stocks 2006*.

Parametr	Produkt Respreeza (n = 10)	Produkt Prolastin (n = 5)
Średnie początkowe stężenie AAT (zakres) [nM]	245,8 (59,8-369,7)	380,4 (102,2-966,8)
Średnie stężenie AAT w 11. tyg. [nM]	1675,3 (537,2-3866,8)	1362,4 (682,6-2024,4)
Średnia zmiana od wartości początkowej (90% CI) [nM]; p	1429,5 (798,0; 2061,0); p = 0,0025	982,0 (508,5; 1455,6); p = 0,0115
Różnica zmian między grupami (90% CI) [nM]; p	447,5 (-471,5; 1366,4); p = 0,4041	

6.4.1.2 Utrzymywanie stężenia AAT

W próbie *Stocks 2006* podano, że w okresie od 7. do 24. tygodnia próby odnotowano trend spadkowy w stężeniu AAT w teście antygenowym w surowicy, wynoszący średnio -0,13 (90% CI: -0,18; -0,09) μM /tydzień. Z kolei średnia stężenie AAT w teście czynnościowym w stanie stacjonarnym pozostawała stabilna podczas całego okresu badania – spadek 0,00 (90% CI: -0,03; 0,03) μM /tydzień.

6.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa w próbie *Stocks 2006* przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dane z fazy z podwójnym zaślepieniem podano w przeliczeniu na liczbę wlewów.

6.5.1 Faza z podwójnym zaślepieniem

Szczegółowe dane na temat zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas fazy z podwójnym zaślepieniem przedstawiono w tabeli poniżej (liczba w nawiasie oznacza stosunek zdarzeń do łącznej liczby wlewów).

Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa, faza z podwójnym zaślepieniem, badanie *Stocks 2006*.

AEs	Produkt Respreeza (l. wlewów = 301)	Produkt Prolastin (l. wlewów = 142)
Ogółem	121 (0,402 [§])	73 (0,514 [§])
Związane z leczeniem	2 (0,007) [^]	3 (0,021) ^{^^}
Ciężkie	6 (0,020)	11 (0,077)
Umiarkowane	22 (0,073)	19 (0,134)
Łagodne	93 (0,309)	43 (0,303)
Poważne	3 (0,010 [§])	10 (0,070 [§])
Poważne, związane z leczeniem	0	0
Ciężkie, związane z leczeniem	0	0

§ różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie;

[^] ból w miejscu wstrzyknięcia i parestezje (po 1 chorym), ocenione jako łagodne;

^{^^} bezobjawowe pojawienie się przeciwciał anti-Hbe w 11. tygodniu badania, uznane przez badacza jako WZW typu B (odnotowano brak przeciwciał w 6. miesiącu po zakończeniu leczenia), rozszerzenie naczyń i zaczerwienienie twarzy oraz zakażenie parwowirusem B19.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90% chorych leczonych produktem Respreeza i u wszystkich pacjentów z grupy produktu Prolastin. Do najczęstszych AEs należały: ból głowy, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zwiększenie nasilenia kaszlu, ból gardła, zmęczenie, gorączka, zapalenie oskrzeli i skurcz oskrzeli. Nie stwierdzono znaczących różnic między analizowanymi interwencjami. Odnotowano jeden zgon w grupie produktu Prolastin – 72-letniej chorej z wywiadem w kierunku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i osteoporozy, u której doszło do zatrzymania oddechu z powodu POChP, uznanego za niezwiązany z prowadzonym leczeniem. Żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych.

Nie odnotowano przypadków poważnych lub ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu zaznaczono, że częstość występowania AEs ogółem i poważnych AEs w przeliczeniu na liczbę wlewów nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami – zwrócono jednak uwagę na mniejszą częstość ich występowania w grupie chorych stosujących produktu Respreeza.

6.5.2 Faza otwarta

W trakcie otwartej fazy badania 1 dodatkowe AE zostało uznane przez badaczy za związane z prowadzoną terapią – było to łagodne zmęczenie. Nie stwierdzono związanych z prowadzonym leczeniem, istotnych klinicznie zmian parametrów laboratoryjnych, testów czynnościowych płuc, oznak życiowych, wyników badań EKG i RTG klatki piersiowej czy badań fizykalnych. U żadnego z chorych nie odnotowano wykrywalnego poziomu przeciwciał przeciwko AAT.

6.5.3 Dodatkowa ocena w kierunku zakażeń

Ponadto autorzy badania *Stocks 2006* zaznaczyli, że w 6. miesiącu po zakończeniu leczenia produktem Respreeza w fazie otwartej u żadnego chorego nie odnotowano przypadku przeniesienia HAV, HBV, HCV, HIV i Parwowirusa B19.

7 Badania obserwacyjne z kohortą referencyjną

7.1 Opis metodyki włączonych badań

Kryteria włączenia do analizy spełniło 5 badań obserwacyjnych oceniających praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie kohort pacjentów leczonych i nieleczonych: *Schouten 2021* (rejestr AIR, tj. *Alpha-1 International Registry*; uwzględniono również publikację przedstawiającą opis rejestru AIR – *Stockley 2007*), *Rahaghi 2020* (rejestr NHLBI, tj. *National Heart, Lung and Blood Institute Registry of Patients with Severe Deficiency of α 1-AT*), *Tonelli 2009*, *Vreim 1998* (rejestr NHLBI) i *Seersholm 1997*. Badania *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* przeprowadzono biorąc pod uwagę wyjściowo tę samą kohortę pacjentów, uwzględnionych w rejestrze NHLBI, jednak przy odmiennych założeniach metodologicznych, wobec czego w analizie własnej opisywane są jako 2 odrębne badania; wyniki tych badań uzyskano jednak w większości u tych samych chorych. Z uwagi na uwzględnienie wspomnianych badań opartych na rejestrze NHLBI do analizy włączono dodatkowo 3 publikacje opisujące metodykę tego rejestru oraz wyjściową charakterystykę badanej kohorty (*Stoller 2003*, *McElvaney 1997*, *Schluchter 1994*).

We wszystkich badaniach badane kohorty obejmowały chorych z ciężkim niedoborem AAT. W kohortach otrzymujących uzupełniające leczenie AAT stosowanym produktem leczniczym był wyłącznie (*Rahaghi 2020*, *Vreim 1998*, *Seersholm 1997*) lub najczęściej (*Tonelli 2009*) preparat Prolastin. W badaniu *Schouten 2021* nie podano informacji o stosowanych produktach leczniczych. Autorzy podają, że zgodnie z rekomendacją towarzystw ATS/ERS (*American Thoracic Society /European Respiratory Society*) zaleca się cotygodniową terapię zastępczą AAT w dawce 60 mg/kg mc. u chorych na AATD ze stężeniem A1AT w surowicy poniżej przypuszczalnego poziomu ochronnego $< 11\mu\text{M}$ i wartością należnej FEV1 w zakresie 30%-65%.

Celem badania *Schouten 2021* było ustalenie, czy długotrwała dożylna terapia zastępcza AAT zachowuje ubytek FEV1 w porównaniu z kohortami, w których taka terapia była niedostępna. Cel badania *Rahaghi 2020* określono jako ocenę śmiertelności w kohorcie rejestru NHLBI, z uwzględnieniem wszystkich pacjentów oraz w analizie podgrup, pogłębionej względem przeprowadzonej w opublikowanym wcześniej badaniu *Vreim 1998*, aby zidentyfikować dodatkowe grupy pacjentów uzyskujących korzyści z leczenia uzupełniającego. Badanie *Vreim 1998* przeprowadzono w celu poddania analizie ubytku FEV1 i śmiertelności, w stosunku do stosowania terapii uzupełniającej oraz innych czynników charakteryzujących populację rejestru NHLBI. Cele badań *Seersholm 1997* i *Tonelli 2009* określono jako ocenę ubytku FEV1 w

kohorcie pacjentów leczonych AAT, w porównaniu do pacjentów nieleczonych, przy czym w badaniu *Tonelli 2009* dodatkowo analizie poddano śmiertelność we wspomnianych grupach chorych.

Wszystkie badania zostały przeprowadzone w oparciu o dane zawarte w rejestrze lub innego rodzaju bazie danych dotyczących pacjentów z rozpoznaniem AATD. W każdym przypadku do badania mogli być zgłaszani pacjenci leczeni w wielu ośrodkach. Badania oparte na rejestrze NHLBI (*Rahaghi 2020*, *Vreim 1998*) zostały przeprowadzone na chorych z USA i Kanady, badanie *Tonelli 2009* – na chorych z USA, a w badaniu *Seersholm 1997* porównywano pacjentów włączonych uprzednio do badania oceniającego bezpieczeństwo w Niemczech (kohorta leczona) z pacjentami z duńskiego rejestru (kohorta nieleczona). Pierwsze z badań przeprowadzonych w kohorcie NHLBI, *Vreim 1998*, zostało przeprowadzone prospektywnie; pozostałe badania (*Rahaghi 2020*, *Tonelli 2009* i *Seersholm 1997*) są pracami o charakterze retrospektywnym, z równoczesnymi grupami kontrolnymi. Z kolei do rejestru AIR do 2005 roku włączono dane od pacjentów z 21 krajów (z 4 kontynentów) – jest to największy rejestr dotyczący chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny z różnych grup etnicznych, spełniający rekomendacje WHO i powstały w 1997 r. na za jego sugestiami. W retrospektywnym badaniu *Schouten 2021* analizowano dane z rejestru AIR z 5 różnych krajów (Hiszpania, Niemcy, Włochy, Holandia i Wielka Brytania), dla których dane były najbardziej kompletne.

Włączone badania charakteryzują się długim średnim okresem obserwacji: od średnio 3,2 roku (kohorta leczona w badaniu *Seersholm 1997*) do 4,4 roku w badaniu *Rahaghi 2020*; w pracy *Vreim 1998* nie podano średniego okresu obserwacji, lecz zakres, który również wskazuje na uwzględnienie wyłącznie pacjentów obserwowanych długoterminowo: od 3,5 do 7 lat. Dane zawarte w publikacji *Seersholm 1997* wskazują, że czas obserwacji kohorty leczonej był istotnie krótszy niż kohorty kontrolnej (średnio 3,2 vs 5,8 roku; $p < 0,01$). Dane dla najdłuższego okresu obserwacji pochodzą z badania *Schouten 2021*, w którym średni okres obserwacji w grupie nieleczonej wynosił 8,60 lat (SD: 3,34), a w grupie leczonej 8,59 lat (SD: 2,62). Publikacje z pozostałych badań nie zawierają danych umożliwiających porównanie okresów obserwacji w grupach leczonych z nieleczonymi.

Szczegółowe informacje na temat metodyki włączonych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Charakterystyka badań włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.

	<i>Schouten 2021</i> (AIR)	<i>Rahaghi 2020</i> (NHLBI)	<i>Vreim 1998</i> (NHLBI)	<i>Tonelli 2009</i>	<i>Seersholm 1997</i>
Schemat badawczy	Retrospektywne badanie kohortowe, z równoczesową grupą kontrolną, przeprowadzone na podstawie danych prospektywnie gromadzonych w rejestrze.	Retrospektywne badanie kohortowe, z równoczesową grupą kontrolną, przeprowadzone na podstawie danych prospektywnie gromadzonych w rejestrze.	Prospektywne badanie kohortowe, z równoczesową grupą kontrolną, oparte na rejestrze.	Retrospektywne badanie kohortowe, z równoczesową grupą kontrolną, przeprowadzone na podstawie danych prospektywnie gromadzonych w bazie danych.	Retrospektywne badanie kohortowe, z równoczesową grupą kontrolną, częściowo oparte na rejestrze (grupa leczona – pacjenci włączeni do niemieckiego badania obserwacyjnego bezpieczeństwa; grupa kontrolna – z duńskiego rejestru).
Klasyfikacja AOTMiT	IIID	IIID	IIIB	IIID	IIID
Ocena jakości w skali NOS	<u>Ogółem: 9/9</u> D: 4/4 P: 2/2 W: 3/3	<u>Ogółem: 9/9</u> D: 4/4 P: 2/2 W: 3/3	<u>Ogółem: 9/9</u> D: 4/4 P: 2/2 W: 3/3	<u>Ogółem: 8/9</u> D: 3/4 P: 2/2 W: 3/3	<u>Ogółem: 6/9</u> D: 2/4 P: 2/2 W: 2/3
Rejestr/baza danych	Rejest AIR	Rejestr NHLBI		Bank DNA i Tkank Fundacji Alpha-1	Kohorta leczona: badanie WATL; kohorta kontrolna: duński rejestr AATD w Kopenhadze
Liczba ośrodków (kraj, region)	Wieloośrodkowe (5 krajów: Hiszpania, Niemcy, Włochy, Holandia i Wielka Brytania)	Wieloośrodkowe (37 ośrodków, USA i Kanada)		Badanie prowadzone przez 1 ośrodek, na podstawie danych pacjentów z całego obszaru USA	Wieloośrodkowe (kohorta leczona: 25 ośrodków, Niemcy; kohorta kontrolna: rejestr przyjmujący zgłoszenia z całej Danii)
N	374	1126 (w podgrupach wg FEV1 – 1126, DL _{CO} – 885, TLC – 850, RV – 879)	1123 – śmiertelność (najbardziej szczegółowa analiza w podgrupach wg FEV1 – 1048) 927 – FEV1	164	295
Okres objęty analizą [mies.r.]	1997 – 1.01.2014	03.1989 – 04.1996 (rekrutacja: 03.1989 – 10.1992)		bd (włączenie do rejestru: 01.2001–04.2009)	bd
Populacja	Ciężki AATD, genotyp ZZ	Ciężki AATD, stężenie AAT w osoczu ≤11 μmol/l lub genotyp ZZ lub Z/null		AATD, genotyp PiZZ	AATD, genotyp PiZZ lub stężenie AAT w osoczu <12 μmol/l
Produkty AAT stosowane u pacjentów	bd.	Prolastin – 100%		bd – 61,3%* Prolastin – 34,1%*	Prolastin – 100%

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

	<i>Schouten 2021</i> (AIR)	<i>Rahaghi 2020</i> (NHLBI)	<i>Vreim 1998</i> (NHLBI)	<i>Tonelli 2009</i>	<i>Seersholm 1997</i>
leczonych [% ko- horty leczonej]				Aralast – 3,9%* Zemaira – 0,8%*	
Okres obserwacji	Średnia w grupie nieleczonej: 8,60 lat (SD: 3,34), Średnia w grupie le- czonej: 8,59 lat (SD: 2,62)	Średnia: 1597 dni [4,4 roku]	Zakres: 3,5–7 lat	Średnia (SE): 41,7 (2,6) mies. [3,4 roku] Zakres: 6–268 mies. [0,5–22,3 roku]	Średnia (SD): kohorta leczona: 3,2 (1,6) roku; kohorta kontrolna: 5,8 (3,4) roku; (p<0,01).
Sponsor	<i>Stichting AIR</i>	<i>National Heart, Lung, and Blood In- stitute, National In- stitutes of Health</i>	<i>National Heart, Lung, and Blood In- stitute</i>	<i>Alpha-1 Foundation</i>	<i>Bayer AG</i>

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Zgodnie z wynikami oceny jakości w skali NOS dla badań kohortowych analizowane badania charakteryzowały się wysoką lub umiarkowaną wiarygodnością (6–9 punktów na 9 możliwych), przy czym ograniczenia zidentyfikowano w odniesieniu do reprezentatywności kohort (badanie przeprowadzone na ochotnikach zgłaszających się do banku tkanek – *Tonelli 2009*; uwzględnienie wyłącznie niepalących pacjentów – *Seersholm 1997*), doboru kohorty nieleczonej (w badaniu *Seersholm 1997* pacjenci nieleczeni pochodzili z innego kraju i byli kwalifikowani do badania w inny sposób niż pacjenci leczenia) i kompletności obserwacji (brak informacji o przyczynach i odsetkach pacjentów niewłączonych do kohorty leczonej – *Seersholm 1997*) natomiast w pozostałych ocenianych aspektach (w tym w ocenie metod statystycznych zastosowanych w celu zapewnienia porównywalności kohort poprzez kontrolę zmiennych zakłócających metodami statystycznymi) wszystkie prace otrzymały najwyższą możliwą liczbę punktów. Najwyższą wiarygodnością (9/9 punktów w skali NOS) odznaczały się badania oparte na rejestrze AIR (*Schouten 2021*) i NHLBI (*Rahaghi 2020* i *Vreim 1998*), a najniższą – badanie *Seersholm 1997* (6/9).

Badane grupy pacjentów były duże; największe w przypadku badań w kohorcie NHLBI: z całego rejestru, obejmującego 1129 chorych w badaniu *Rahaghi 2020* uwzględniono do 1126 pacjentów, a w badaniu *Vreim 1998* – do 1123 pacjentów (w zależności od rodzaju analizy). W badaniu *Schouten 2021* w przeprowadzonych analizach uwzględniono dane od 374 pacjentów. W badaniach *Seersholm 1997* i *Tonelli 2009* uwzględniono, odpowiednio, 295 i 164 chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące selekcji pacjentów do włączonych badań obserwacyjnych z wyjściowych populacji rejestrów, baz danych lub badań, z uwzględnieniem przyczyn dyskwalifikacji.

Tabela 66. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.

Badanie	Informacje o utracie z obserwacji lub przerwaniu leczenia
<i>Schouten 2021</i>	<p>W badaniu <i>Schouten 2021</i> w bazie danych AIR zidentyfikowano łącznie 3248 zarejestrowanych pacjentów z Wielkiej Brytanii [443], Holandii [403], Niemiec [1114], Włoch [1142] i Hiszpanii [146]. Na podstawie brakujących danych lub kryteriów wykluczenia z dalszej analizy wykluczono 2821 pacjentów. Dodatkowo zidentyfikowaliśmy 48 pacjentów, którzy kwalifikowali się do terapii zastępczej w swoim kraju, ale nie byli leczeni z nieudokumentowanych powodów i dlatego zostali również wykluczeni z analizy. łącznie 374 pacjentów zostało poddanych analizie liniowym modelem efektów mieszanych. Do grupy bez terapii AAT (kontrola) zakwalifikowano 246 pacjentów z Wielkiej Brytanii [3], Holandii [59], a do grupy z terapią AAT 128 pacjentów, z Niemiec [116], Włoch [187] i Hiszpanii [9].</p>
<i>Rahaghi 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Selekcja pacjentów do badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Spośród 1129 pacjentów z ciężkim AATD, objętych rejestrem NHLBI, z analiz w badaniu wykluczono 3 (0,3%*) pacjentów z powodu braku wyników oceny spirometrycznej. W zależności od dostępności wyników oceny poszczególnych ocenianych parametrów klinicznych do analizy śmiertelności włączono: <ul style="list-style-type: none"> • ogółem i w podgrupach wg FEV1 (odsetek w.n.) – 1126 (99,7%*) chorych; • wg DL_{CO} – 885 (78,4%*) chorych; • wg TLC – 850 (75,3%*) chorych; • wg RV – 879 (77,9%*) chorych. • <u>Ciągłość/dyskontynuacja leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wśród 1126 chorych włączonych do analizy śmiertelności i FEV1 406 (36,1%*) pacjentów sklasyfikowano jako otrzymujących suplementację AAT w okresie obserwacji, 452 (40,1%*) – jako nieotrzymujących leczenia, a 268 (23,8%*) – jako pacjentów, którzy wyjściowo nie byli leczeni, ale rozpoczęli terapię w okresie obserwacji.
<i>Vreim 1998</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Selekcja pacjentów do badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Spośród 1129 pacjentów z ciężkim AATD, objętych rejestrem NHLBI, z wieloczynnikowej analizy przeżycia wykluczono: 76 (6,7%*) pacjentów, z którymi nie udało się nawiązać kontaktu po upływie ≥ 6 mies. od włączenia do rejestru oraz 5 (0,4%*) pacjentów z uwagi na brak wyjściowej wartości FEV1 (odsetek w.n.) lub informacji dotyczących poziomu wykształcenia. Z analizy spadku FEV1 wykluczono 202 (17,9%*) chorych, nieposiadających ≥ 2 pomiarów FEV1 po podaniu leku rozkurczającego oskrzela, uzyskanych w co najmniej rocznym odstępie czasowym. W analizach poszczególnych punktów końcowych uwzględniono: <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność – maks. 1123 (99,5%) chorych; w analizie wieloczynnikowej z najbardziej szczegółową analizą podgrup wg FEV1 uwzględniono 1048 (92,8%*) chorych; • ubytek FEV1 – 927 (82,1%*) chorych. • <u>Ciągłość/dyskontynuacja leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Spośród 1129 pacjentów z ciężkim AATD, objętych rejestrem NHLBI, w okresie obserwacji w ramach rejestru 382 (34%) nigdy nie otrzymywało leczenia AAT, 390 (35%) otrzymywało leczenie AAT w całym okresie obserwacji, a 357 (32%) otrzymywało taką terapię w części okresu obserwacji. Spośród 927 chorych włączonych do analizy FEV1 (odsetek w.n.) leczenia AAT nie otrzymywało 277 (30%), ciągłe leczenie otrzymywało 389 (42%) chorych, a leczenie częściowe – 261 (28%) chorych. • W grupie 357 pacjentów przyjmujących suplementację AAT w części okresu obserwacji 55% rozpoczęło leczenie po >3 mies. od włączenia do rejestru, 38% całkowicie przerwało leczenie, a 7% wstrzymało leczenie na jakiś czas, po czym zostało ono wznowione. Raportowane przyczyny całkowitego przerwania leczenia obejmowały: przeszczep płuca (80/137; 59%), ograniczenia finansowe (16/137; 12%), niepożądane reakcje przypisywane terapii AAT (4/137; 3%) oraz przyczyny inne lub nieznanne (37/137; 27%). • w grupie 382 chorych, którzy nigdy nie otrzymali AAT w okresie badania jako przyczyny niestosowania terapii podawano: leczenie niezalecane przez lekarza prowadzącego, z uwagi na normalną czynność płuc (54%), koszty (17%), przeszczep lub oczekiwanie na przeszczep płuc (6%), leczenie niezalecane przez

Badanie	Informacje o utracie z obserwacji lub przerwaniu leczenia
	lekarza prowadzącego, z uwagi na złą czynność płuc (5%), obecność przeciwwskazań medycznych (5%) oraz przyczyny inne lub nieznanne (13%).
Tonelli 2009	<p><u>Selekcja pacjentów do badania:</u> Spośród 2268 chorych z AATD zarejestrowanych w Banku DNA i Tkanki Fundacji Alpha-1 w okresie od 01.2001 do 04.2009, genotyp PiZZ stwierdzono u 777 (34,3%*), z czego 215 (9,5%*) miało dostępne dane z ≥ 2 pomiarów FEV1 wykonanych w odstępie ≥ 6 miesięcy. Do analizy włączono 164 (7,2%*) chorych, a 51 (2,2%*) wykluczono z powodu: przeszczepienia płuc (n = 15) lub wątroby (n = 2), braku pomiarów wyjściowych odsetka w.n. FEV1 (n = 8) lub braku statusu palenia (n = 26).</p> <p><u>Ciągłość/dyskontynuacja leczenia:</u> Spośród 164 chorych uwzględnionych w analizie, w kwestionariuszu wypełnianym w momencie włączenia do rejestru 124 (76%) pacjentów zadeklarowało otrzymywanie AAT, a 40 (24%) – niestosowanie takiej terapii. W ramach badania nie monitorowano ewentualnych zmian statusu terapii w okresie obserwacji.</p>
Seersholm 1997	<p><u>Leczeni AAT (kohorta niemiecka):</u> w analizie uwzględniono 198 (44,7%*) chorych spośród 443 uczestniczących w badaniu WATL (Wencker 1998); pozostałych 245 (55,3%*) nie spełniało kryteriów włączenia z powodu: fenotypu innego niż PiZZ (n = 42), braku statusu byłego palacza w wywiadzie lub palenie w momencie włączenia (n = 99), braku wyników odpowiednich pomiarów spirometrycznych lub okresu leczenia AAT <1 roku (n = 104).</p> <p><u>Nieleczeni AAT (kohorta duńska):</u> analizie poddano 97 chorych z rejestru <i>The Danish α1-Antitrypsin Deficiency Register</i>, wytypowanych na podst. kryteriów włączenia; nie podano odsetków chorych wykluczonych z powodu niespełnienia poszczególnych kryteriów.</p>

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Dane pozwalające określić odsetek chorych nieuwzględnionych w analizie wyników (względem wyjściowego zbioru chorych z ciężką AATD) podano szczegółowo, wraz z przyczynami, we wszystkich badaniach włączonych do analizy. Opis ten był jednak niepełny w badaniu *Seersholm 1997*, w odniesieniu do kohorty leczonej AAT (nie podano odsetków chorych wykluczonych z powodu niespełnienia poszczególnych kryteriów selekcji). W pozostałych badaniach przyczyny wykluczenia opisywano łącznie, dla pacjentów leczonych i nieleczonych AAT, co uniemożliwia stwierdzenie ewentualnych dysproporcji pomiędzy tymi grupami w odniesieniu do przyczyn wykluczenia. Główną przyczyną niewłączenia pacjentów do omawianych badań był brak wyników pomiarów spirometrycznych.

Ponadto, jak zaznaczono na wstępie, pacjenci do badań *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* byli selekcjonowani z tej samej wyjściowej kohorty pacjentów (rejestr NHLBI, N = 1129). Autorzy późniejszego badania *Rahaghi 2020*, odnosząc się do wieloczynnikowej analizy śmiertelności w podgrupach wg. wyjściowej wartości FEV1, wskazują na następujące różnice w selekcji danych do badania pomiędzy badaniem własnym a *Vreim 1998*: (1) z badania *Vreim 1998* wykluczono 76 chorych ze względu na brak wizyt kontrolnych po upływie ≥ 6 mies. od włączenia do rejestru [z analizy wieloczynnikowej, w tym najdokładniejszej analizie podgrup wg. wyjściowej wartości FEV1]; autorzy badania *Rahaghi 2020* analizując rejestr zidentyfikowali tylko 37 chorych spełniających opisane kryterium, ponadto w badaniu *Rahaghi 2020* nie przyjmowano takiego kryterium wykluczenia; (2) z badania *Vreim 1998* wykluczono 5 pacjentów z uwagi na

brak wyjściowej wartości FEV1 (odsetek w.n.) lub informacji dotyczących poziomu wykształcenia; autorzy badania *Rahaghi 2020*, po korekcie błędnych zapisów, zidentyfikowali i wykluczyli z analizy własnej 3 chorych z brakującymi wynikami wyjściowego pomiaru FEV1 (odsetek w.n.), nie wykluczali natomiast jakichkolwiek pacjentów z powodu braku danych dotyczących poziomu wykształcenia. Zatem badanie *Rahaghi 2020* (N = 1126; 99,7% wyjściowej kohorty NHLBI) obejmuje wszystkich pacjentów analizowanych uprzednio w badaniu *Vreim 1998* (w analizie wieloczynnikowej śmiertelności: N = 1048; 92,8% wyjściowej kohorty NHLBI; w analizie obejmującej największą grupę pacjentów, z podziałem na 2 podgrupy wg FEV1: N = 1123; 99,5%), przy czym część danych została skorygowana; oraz dodatkowych 78 chorych nieuwzględnionych w badaniu *Vreim 1998* (tj. w analizie wieloczynnikowej śmiertelności, z najdokładniejszą analizą podgrup wg FEV1).

W badaniu *Schouten 2021* w bazie danych AIR zidentyfikowano łącznie 3248 zarejestrowanych pacjentów z Wielkiej Brytanii, Holandii, Niemiec, Włoch i Hiszpanii. Na podstawie brakujących danych lub kryteriów wykluczenia z dalszej analizy wykluczono 2821 pacjentów. Dodatkowo zidentyfikowaliśmy 48 pacjentów, którzy kwalifikowali się do terapii zastępczej w swoim kraju, ale nie byli leczeni z nieudokumentowanych powodów i dlatego zostali również wykluczeni z analizy. Łącznie 374 pacjentów zostało poddanych analizie liniowym modelem efektów mieszanych. Do grupy bez terapii AAT (kontrola) zakwalifikowano 246 pacjentów, a do grupy z terapią AAT 128 pacjentów.

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia zostały przedstawione we wszystkich badaniach włączonych do analizy. Do każdego badania kwalifikowano osoby z rozpoznaniem ciężkiego niedoboru alfa-1 antytrypsyny, stwierdzanego na podstawie genotypu (genotyp ZZ, w badaniach opartych na rejestrze NHLBI – także Z/null) lub stężenia AAT w osoczu ($\leq 11 \mu\text{mol/l}$) – do badania *Schouten 2021* włączano tylko chorych z genotypem ZZ.

Badania różniły się pod względem kryterium wieku: kohorta NHLBI (*Rahaghi 2020*, *Vreim 1998*) obejmowała chorych od 18 r.ż., do badań *Schouten 2021* i *Seersholm 1997* włączano pacjentów w wieku >25 lat (*Seersholm 1997*: do kohorty nieleczonej; kohorta leczona – brak analogicznego kryterium), a w badaniu *Tonelli 2009* nie określono wymaganego, minimalnego wieku pacjentów. W badaniu *Schouten 2021* sprecyzowano, że włączano chorych z dostępnymi danymi z okresu obserwacji przynajmniej 4 lat. Ponadto, z badań *Schouten 2021* i *Seersholm 1997* dyskwalifikowano czynnych palaczy tytoniu, a w

kohorcie leczonej badania *Seersholm 1997* wymagano, aby leczenie AAT było prowadzone od co najmniej roku przed włączeniem do badania; w tym samym badaniu chorzy do kohorty leczonej byli selekcjonowani z szerszej grupy pacjentów z $FEV_1 < 65\%$ wartości należnej lub ubytkiem $FEV_1 > 120$ ml/rok. Natomiast z badania *Schouten 2021* wykluczano biorców przeszczepu płuc lub a z badania *Tonelli 2009* biorców przeszczepu płuc lub wątroby. Pozostałe kryteria selekcji dotyczyły dostępności wyników pomiarów określonych parametrów klinicznych (przede wszystkim FEV_1), odpowiednio do celu i metodyki analiz statystycznych przyjętych w poszczególnych pracach. Szczegółowe zestawienie kryteriów selekcji chorych do omawianych badań zawiera tabela poniżej.

Tabela 67. Kryteria selekcji chorych stosowane w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.

Badanie	Kryteria włączenia
<i>Schouten 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kryteria włączenia do rejestru AIR (<i>Stockley 2007</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ AATD, genotypy ZZ, SZ lub inne rzadkie warianty niedoborowe (stężenie A1AT $< 11\mu\text{M}$) ○ Wiek > 18 lat. • Kryteria włączenia do badania <i>Schouten 2021</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ AATD, genotyp ZZ; ○ wiek ≥ 25 lat; ○ dostępność danych z okresu obserwacji ≥ 4 lat; ○ początkowa wartość należnej FEV_1 po podaniu leków rozszerzających oskrzela 30%-65% (w momencie włączenia do rejestru AIR). • Kryteria wykluczenia z badania <i>Schouten 2021</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Brakujące dane dla kluczowych zmiennych: data urodzenia, płeć, wzrost, status palenia tytoniu, genotyp i status terapii AAT; ○ Osoby poddane przeszczepieniu płuc; ○ Aktywni palacze lub osoby, które przestały palić < 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia AAT.
<i>Rahaghi 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Kryteria włączenia do rejestru NHLBI (<i>McElvaney 1997</i>):</u> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie AAT w osoczu $\leq 11 \mu\text{mol/l}$ lub genotyp ZZ lub Z/null; • wiek ≥ 18 lat. <ul style="list-style-type: none"> • U chorych otrzymujących leczenie uzupełniające oznaczenie stężenia AAT wykonywano centralnie po przerwaniu terapii na okres 4 tygodni; dopuszczano włączenie osób, które nie zgodziły się na zaprzestanie terapii, a które spełniały kryterium genotypu. • Dopuszczano włączenie osób po przeszczepieniu płuc lub oczekujących na przeszczepienie, które spełniały powyższe kryteria. Dopuszczano włączenie osób po przeszczepieniu wątroby, na podstawie wyników oznaczenia poziomu AAT w osoczu przed zabiegiem. • <u>Dodatkowe kryteria włączenia do badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dostępność danych do poszczególnych analiz (wyjściowa wartość FEV_1, DL_{CO}, TLC, RV). • <u>Dodatkowe kryteria włączenia do badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, z którymi udało się skontaktować po ≥ 6 mies. po włączeniu do rejestru (wieloczynnikowa analiza przeżycia); • pacjenci, u których dostępne były wyniki ≥ 2 pomiarów FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, uzyskanych w odstępie ≥ 1 roku; • dostępność innych danych, stosowanych jako zmienne w analizach czynnikowych.
<i>Seersholm 1997</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Kohorta leczona (Niemcy) – chorzy z ciężką postacią AATD włączeni uprzednio do niemieckiego badania typu <i>surveillance</i> (badanie WATL) na podstawie następujących kryteriów:</u> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie AAT w osoczu $< 35\%$ stężenia prawidłowego, niezależnie od fenotypu; • upośledzenie czynności płuc, z wartością należną $FEV_1 < 65\%$ lub ubytkiem $FEV_1 > 120$ ml/rok;

Badanie	Kryteria włączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • osoby niepalące w momencie włączenia (w tym osoby nigdy niepalące i byli palacze; palacze akceptowano pod warunkiem deklaracji zaprzestania palenia). • <u>Ponadto, w celu najlepszego dopasowania kohorty chorych leczonych do kohorty nieleczonej (z Danii), zastosowano dodatkowe kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • fenotyp Pi*ZZ; • osoby, które rzuciły palenie przed włączeniem do wcześniejszego badania; • leczenie AAT prowadzone przez ≥ 1 rok; • ≥ 2 pomiary spirometryczne wykonane w okresie leczenia w odstępie ≥ 1 roku. <p><u>Kohorta nieleczonej (Dania) – chorzy wytypowani z duńskiego rejestru <i>The Danish $\alpha 1$-Antitrypsin Deficiency Register</i> na podstawie następujących kryteriów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • genotyp ZZ lub stężenie AAT w osoczu $< 12 \mu\text{mol/l}$; • osoby, które rzuciły palenie; • osoby włączone do rejestru jako <i>index cases</i> (jako pierwsze w rodzinie z potwierdzonym AATD); • wiek > 25 lat w momencie włączenia do badania; • dostępne ≥ 2 pomiary spirometryczne w odstępie co najmniej 1 roku.
Tonelli 2009	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z AATD zarejestrowani w <i>Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank</i> • potwierdzony genotyp ZZ • dostępne wyniki ≥ 2 pomiarów FEV₁ (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), wykonanych w odstępie ≥ 6 miesięcy • z wykluczeniem biorców przeszczepu płuc lub wątroby

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizowanych badaniach obserwacyjnych z kohortą referencyjną łącznie ocenie poddano 1959 osób z rozpoznaniem ciężkiego AATD, z czego 1124 chorych otrzymywało leczenie uzupełniające AAT, a 835 nie było poddawanych takiej terapii (spośród 2 badań opartych na rejestrze NHLBI w obliczeniach uwzględniono większą kohortę *Rahaghi 2020*). Kohorty pacjentów leczonych AAT obejmowały od 124 (*Tonelli 2009*) do 746 (*Vreim 1998*) pacjentów, a kohorty kontrolne – nieleczone AAT – od 40 (*Tonelli 2009*) do 452 chorych (*Rahaghi 2020*). Dla każdego z badań dostępna była wyjściowa charakterystyka kohort pod względem najważniejszych czynników demograficznych i klinicznych.

Badane kohorty charakteryzowały się na ogół przewagą mężczyzn i średnią wieku ok. 45 lat (jakkolwiek w badaniach *Tonelli 2009* i *Schouten 2021* uwzględniono starszych chorych, średnia wieku leczonych pacjentów wynosiła odpowiednio 61 lat, od 46,7 lat do 61 lat w drugim badaniu w zależności od kraju pochodzenia) oraz znacznym odsetkiem byłych palaczy tytoniu (od 50 do 100%). Zdecydowana większość pacjentów posiadała genotyp ZZ (w *Schouten 2021* zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia – wszyscy).

W odniesieniu do obecności rozedmy płuc i/lub POChP, w kohorcie rejestru NHLBI (badania *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998*) zdecydowana większość pacjentów ($n = 1010/1088$; 92,8%) charakteryzowała się patologią funkcji płuc, zdefiniowaną przez autorów badania jako wartość FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela i/lub $D_{CO} < 80\%$ wartości należnej (*McElvaney 1997*). Według autorów charakterystyki populacji tego rejestru, wyniki badań czynnościowych układu oddechowego wykazywały wzorzec spójny z rozpoznaniem rozedmy płuc, z obniżoną wartością FEV1 (średnia: 47% w.n.), zmniejszonym wskaźnikiem FEV1/FVC (średnia: 43% w.n.) oraz zmniejszoną zdolnością dyfuzji gazów w płucach (średnia D_{CO} : 50% w.n.; *McElvaney 1997*). W populacji badania *Seersholm 1997* zdecydowana większość pacjentów (272/295; 92,2%) charakteryzowała się wyjściowo wartością FEV1 $< 65\%$ w.n., co – w połączeniu z diagnozą ciężkiego niedoboru AAT – również wskazuje na obecność rozedmy i/lub POChP w znacznej części opisywanej kohorty. W populacji badania *Tonelli 2009* udział chorych z FEV1 $< 65\%$ był niższy (122/164; 74%), a odsetki pacjentów z rozpoznaną rozedmą płuc lub POChP określono na 37,1% i 15%, odpowiednio w grupach leczonej i nieleczonej AAT. W badaniu *Schouten 2021* również chorzy mieli obniżoną wartość FEV1 (średnia: 37,3%-47,3% w.n.; 0,90-1,65 litra)

Charakterystykę badanych grup pacjentów, w odniesieniu do najczęściej raportowanych charakterystyk demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.

Badanie	Kohorta wg leczenia AAT	N	Płeć męska (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Genotyp/fenotyp (PI/Pi), n (%)	Palenie tytoniu**, n (%)	Średnia stężenia AAT w osoczu (SD) [$\mu\text{mol/l}$]	Średnia FEV ₁ (SD) % w.n. [%]	[I]
<i>Schouten 2021</i>	nieleczeni (Holandia)	59	33 (55,9%)	46,7 (7,6)	ZZ: 100%^^	NP: 4 (6,8%) BP: 55 (93,2%) 17,2 (SD: 10,1) P-L	bd.	47,3 (9,1)	1,65 (0,39)
	nieleczeni (Wielka Brytania)	187	119 (63,6%)	52,3 (8,7)		NP: 28 (15,0%) BP: 159 (85,0%) 20,7 (SD: 21,3) P-L	bd.	46,4 (9,6)	1,46 (0,40)
	leczeni (Włochy)	3	1 (33,3%)	61,0 (6,0)		NP: 1 (33,3%) BP: 2 (66,7%) 15 (SD: 15) P-L	bd.	37,3 (4,9)	0,90 (0,15)
	leczeni (Niemcy)	116	76 (65,5%)	53,4 (9,7)		NP: 26 (22,4%) BP: 90 (77,6%) 15,4 (SD: 12,5) P-L	bd.	46,2 (10,1)	1,50 (0,42)
	leczeni (Hiszpania)	9	6 (66,7%)	53,0 (4,8)		NP: 0 (0%) BP: 9 (100%) 17,3 (SD: 5,3) P-L	bd.	47,2 (7,7)	1,45 (0,41)
<i>Rahaghi 2020</i>	terapia AAT ciągła	406 (390)#	226 (58%)	48 (9)€	ZZ: 993 (97,3%) SZ: 10	P: 20 (5%)€ BP: 324 (83%)€ NP: 46 (12%)€	5,7 (1,3) (n = 309)	37 (18)€ (n = 388)	1,3 (0,7)€ (n = 388)

Badanie	Kohorta wg leczenia AAT	N	Płeć męska (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Genotyp/fenotyp (PI/Pi), n (%)	Palenie tytoniu**, n (%)	Średnia stężenia AAT w osoczu (SD) [μmol/l]	Średnia FEV ₁ (SD) % w.n. [%]	[I]
<i>(Stoller 2003, McElvaney 1997)†***</i>	terapia AAT częściowa‡‡	268 (357) [#]	204 (57%)	47 (10) [£]	(1,0%) inny: 18 (1,8%)* (n = 1021)***	P: 40 (11%) [£] BP: 271 (76%) [£] NP: 46 (13%) [£]	5,7 (1,3) (n = 335)	37 (21) [£] (n = 349)	1,3 (0,7) [£] (n = 349)
	brak terapii AAT	452 (382) [#]	197 (52%)	45 (12) [£]		P: 34 (9%) [£] BP: 213 (56%) [£] NP: 135 (35%) [£]	5,9 (1,5) (n = 382)	65 (37) [£] (n = 364)	2,4 (1,5) [£] (n = 364)
<i>Vreim 1998^{££} (McElvaney 1997)***</i>	terapia AAT ciągła	390 (389) ^{##}	226* (58,1%)	47 (9)		P: 21* (5,4%) BP: 324* (83,3%) NP: 44* (11,3%)	5,7 (1,3)	37 (18)	1,31 (0,67)*
	terapia AAT częściowa‡‡	356 (261) ^{##}	151* (57,9%)	47 (10)		P: 28* (10,7%) BP: 192* (73,6%) NP: 41* (15,7%)	5,6 (1,4)	41 (21)	1,45 (0,75)*
	brak terapii AAT	377 (277) ^{##}	136* (49,1%)	43 (12)		P: 26* (9,4%) BP: 138* (49,8%) NP: 113* (40,8%)	5,8 (1,5)	74 (35)	2,65 (1,44)*
<i>Seersholm 1997</i>	terapia AAT	198	142 (71,7%*) ⁺	46 (8)	ZZ: 100% ^{^^}	BP: 100% ^{^^}	bd.	37 (14) ^{††}	bd.
	brak terapii AAT	97	55 (56,7%*) ⁺	45 (10)	ZZ lub Z/null: 100% ^{^^^}	BP: 100% ^{^^}	bd.	42 (10) ^{††}	bd.
<i>Tonelli 2009</i>	terapia AAT	124	59 (47,6%*)	61,3 (0,7 ^{&}) ⁺	ZZ: 100% ^{^^}	P: 0 (0%) BP: 105* (84,7%) [^] NP: 19 (15,3%)*	bd.	43 (2 ^{&}) [^]	1,4 (0,1 ^{&}) [^]
	brak terapii AAT	40	20 (50%*)	56,1 (1,9 ^{&}) ⁺	ZZ: 100% ^{^^}	P: 13 (32,5%)* BP: 25* (62,5%) [^] NP: 2 (5,0%)*	bd.	77 (5 ^{&}) [^]	2,4 (0,2 ^{&}) [^]

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

** P – osoby palące, BP – byli palacze, NP – osoby nigdy niepalące, P-L – paczko-lata;

*** dane dotyczące częstości poszczególnych genotypów Pi były dostępne tylko dla części całej (wyjściowej) kohorty NHLBI (1021/1129), bez podziału względem statusu leczenia AAT (*McElvaney 1997*);

[^] p < 0,001;

^{^^} kryterium włączenia;

^{^^^} w przypadku pacjentów, u których nie wykonano fenotypowania ale stężenie AAT w osoczu wynosiło <12 ml/l przyjmowano, że posiadają fenotyp Pi*ZZ lub Pi*Znull;

⁺ p < 0,01;

^{††} p = 0,02;

[‡] w publikacji *Rahaghi 2020* podano charakterystykę 1126 pacjentów włączonych do analiz w podziale wg decyli FEV₁ i statusu przeżycia, bez podziału na kohorty leczoną i nieleczoną, z tego względu w tabeli uwzględniono wyjściową charakterystykę całej kohorty NHLBI (obejmującej tylko 3 dodatkowych pacjentów więcej; N = 1129), wg publikacji *Stoller 2003*; dane dotyczące rozkładu fenotypów pochodzą z publikacji *McElvaney 1997*;

^{‡‡} pacjenci, którzy otrzymywali terapię AAT w okresie obserwacji, ale nie przez cały okres obserwacji w ramach rejestru NHLBI (rozpoczęli leczenie po włączeniu do rejestru, przegrali leczenie po włączeniu do rejestru lub stosowali leczenie AAT z przerwami);

[£] leczeni (ciągłe lub częściowo) vs nieleczeni: p < 0,001;

^{££} przedstawiono charakterystykę podgrupy, w której wykonano analizę spadku FEV₁ (stanowiącej główny cel badania *Vreim 1998*);

[#] w nawiasach podano liczby pacjentów w grupach, dla których była dostępna wyjściowa charakterystyka pacjentów, w podziale na leczonych i nieleczonych AAT (dane z publikacji *Stoller 2003*, opisującej całą kohortę rejestru NHLBI, N = 1129);

^{##} w nawiasach podano liczby pacjentów w grupach, dla których była dostępna wyjściowa charakterystyka pacjentów, w podziale na leczonych i nieleczonych AAT, w publikacji *Vreim 1998* – odnosi się ona do chorych uwzględnionych w analizie ubytku FEV₁; populacja uwzględniona w analizie śmiertelności jest szersza i odpowiada w większym stopniu populacji badania *Rahaghi 2020*;

[&] błąd standardowy.

W większości badań kohorty leczone AAT charakteryzowały się wyższym odsetkiem mężczyzn i wyższą średnią wieku włączonych pacjentów, na ogół różnice te jednak były niewielkie – z wyjątkiem znacznej

różnicy w proporcjach płci w badaniu *Seersholm 1997* (71,7% vs 56,7% mężczyzn, odpowiednio wśród leczonych i nieleczonych AAT) i większego zaawansowania wieku chorych w kohorcie leczonych w badaniu *Tonelli 2009* (średnio 61,3 vs 56,1 lat, odpowiednio w kohorcie leczonych i nieleczonych AAT). Ponadto, w badaniach opartych na rejestrze NHLBI grupy leczone AAT (w całym, lub w części okresu obserwacji) obejmowały wyraźnie większe odsetki pacjentów niepalących niż kohorta nieleczona (*Rahaghi 2020* – odpowiednio 12% i 13% vs 35%; *Vreim 1998* – 11,3% i 15,7% vs 40,8%), natomiast w badaniu *Tonelli 2009* zależność była odwrotna (więcej niepalących w kohorcie leczonej, 15,3% vs 5,0%); populacja badania *Seersholm 1997* była pod tym względem jednolita, z uwagi na kwalifikację wyłącznie byłych palaczy. W badaniu *Schouten 2021* obecne były duże różnice liczebności pacjentów z poszczególnych krajów – do grupy bez terapii AAT (kontrola) zakwalifikowano 246 pacjentów z Wielkiej Brytanii [n=3], Holandii [n=59], a do grupy z terapią AAT 128 pacjentów, z Niemiec [n=116], Włoch [n=187] i Hiszpanii [n=9].

W odniesieniu do prac, w których podano wyjściowe stężenie AAT w osoczu (dane dostępne wyłącznie dla kohorty NHLBI) można stwierdzić, że kohorty leczone i nieleczone nie różniły się wyjściowo pod względem tego parametru. Natomiast we wszystkich badaniach pacjenci w leczonych kohortach mieli wyjściowo gorszą wydolność płuc w ocenie spirometrycznej, niż chorzy w kohortach nieleczonych, różnice te były duże zwłaszcza w obu badaniach opartych na rejestrze NHLBI i w badaniu *Tonelli 2009*. Średnia odsetka wartości należytnej FEV1 w grupach leczonych (badania w kohorcie NHLBI – leczenie w całym okresie obserwacji lub częściowo) i nieleczonych wynosiła 37% i 37% vs 65% w badaniu *Rahaghi 2020*, 37% i 41% vs 74% w badaniu *Vreim 1998* oraz 43% vs 77% w badaniu *Tonelli 2009*; w badaniu *Seersholm 1997* omawiana różnica była stosunkowo niewielka – 37% vs 42% (lecz, co stwierdzili autorzy badania, także istotna statystycznie). Analogiczne różnice dotyczyły bezwzględnych wyjściowych wartości FEV1 (w litrach).

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich badaniach obserwacyjnych z grupą referencyjną włączonych do analizy pacjenci w kohortach leczonych otrzymywali dożylne leczenie uzupełniające preparatami ludzkiej alfa-1 antytrypsyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. zgodnie z rejestracją i/lub zaleceniami lekarza prowadzącego, w sposób niezwiązany z protokołem badania. W badaniach opartych na rejestrze NHLBI (*Rahaghi 2020*, *Vreim 1998*) do grupy „leczonych” pacjentów włączano chorych poddawanych terapii AAT

w całym okresie obserwacji (w sposób ciągły), jak i pacjentów, którzy rozpoczęli lub przerwali taką terapię w trakcie okresu obserwacji, lub też byli jej poddawani w sposób nieciągły (z przerwami). W badaniu *Seersholm 1997* kohorta leczonych składała się wyłącznie z osób, które przyjmowały terapię suplementacyjną przez co najmniej rok przed włączeniem do badania. Z kolei w badaniu *Tonelli 2009* podziału na grupę leczoną i nieleżoną AAT dokonano wyłącznie na podstawie statusu leczenia zarejestrowanego w momencie włączenia pacjenta do rejestru (bez względu na potencjalne, późniejsze zmiany, których nie monitorowano). Do badania *Schouten 2021* dobór pacjentów do grup na podstawie miejsca zamieszkania w kraju z dostępnością i refundacją terapii wspomagającej lub bez takiej dostępności i refundacji – do grupy nieleczonej AAT włączano pacjentów nieleczonych znajdujących się w krajach, w których nie jest dostępna i refundowana terapia wspomagająca (Holandia i Wielka Brytania), a do grupy leczonej AAT – tylko pacjentów leczonych znajdujących się w krajach, w których dostępna i refundowana jest terapia wspomagająca (Hiszpania, Niemcy i Włochy).

W kohortach otrzymujących uzupełniające leczenie AAT stosowanym produktem leczniczym był wyłącznie (*Rahaghi 2020, Vreim 1998, Seersholm 1997*) lub najczęściej (*Tonelli 2009*) preparat Prolastin. Zalecany schemat podawania, tj. raz w tygodniu, stosowano wyjściowo u większości (51,3%) chorych włączonych analizowanych w kohorcie AAT badania *Vreim 1998* (i prawdopodobnie również w badaniu *Rahaghi 2020*, opartym w większości na tych samych pacjentach); jednak stosunkowo często stosowano również schemat podawania AAT co 2 tygodnie (25,3%) lub co miesiąc (21,8%). U większości pacjentów (66%) wyjściowy schemat ten został utrzymany w okresie obserwacji, u 25% chorych zmniejszono, a u 9% – zwiększono częstość wlewów. W badaniu *Seersholm 1997* w leczonej kohorcie stosowano zalecany schemat 60 mg/kg co tydzień; w publikacjach z pozostałych badań nie podano informacji dotyczącej stosowanych dawek. W badaniu *Schouten 2021* nie podano jakie produkty był stosowane.

Pacjenci w kohortach nieleczonych nie byli poddawani terapii uzupełniającej z przyczyn systemowych, tj. braku refundacji (kohorta nieleczona – duńskich pacjentów w badaniu *Seersholm 1997*) lub z innych przyczyn, które zostały opisane w publikacjach z włączonych badań. W populacji rejestru NHLBI (wyjściowa kohorta dla badań *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998*) w kohortach nieleczonych jako przyczynę nieleczenia najczęściej podawano brak zaleceń stosowania AAT przez lekarza prowadzącego (53,4%, najczęściej u chorych z $FEV1 \geq 80\%$, zgodnie z obowiązującymi w okresie prowadzenia badania wytycznymi klinicznymi), przyczyny finansowe (16,6%) lub przebyte przeszczepu/inne przeciwskazania medyczne (10,3%); inne przyczyny wskazano łącznie u 19,8% chorych, dla których takie dane były dostępne ($n = 253$; *Stoller 2003*). W badaniu *Tonelli 2009* niestosowanie terapii uzupełniającej również wynikało

głównie z braku zalecenia stosowania takiego leczenia przez lekarza prowadzącego (25%), a także z niedawnego ustalenia rozpoznania, oczekiwania na rozpoczęcie terapii, przyczyn finansowych i woli chorego.

Tabela 69. Opis leczenia stosowanego przez pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.

Badanie	Grupa	Schemat leczenia AAT	Inne stosowane terapie		
Schouten 2021	Terapia AAT (N = 128)	<u>pacjenci leczeni AAT</u> – tylko pacjenci leczeni znajdujący się w krajach, w których dostępna i refundowana jest terapia wspomagająca (Hiszpania, Niemcy i Włochy)	Stosowano leki rozszerzające oskrzela (po ich podaniu wykonywano pomiary spirometryczne), ale nie podano jakie		
	Brak terapii AAT (N = 246)	<u>pacjenci nieleczeni AAT</u> – pacjenci nieleczeni znajdujący się w krajach, w których nie jest dostępna i refundowana terapia wspomagająca (Holandia i Wielka Brytania)			
Rahaghi 2020 (NHLBI)	Terapia AAT (N = 674)	Leczenie uzupełniające AAT – przyjmowanie dożylnych, oczyszczonych preparatów ludzkiej alfa-1 antytrypsyny (produkt leczniczy Prolastin).			
		Ciągłość terapii AAT			
	Brak terapii AAT (N = 452)	Suplementacja AAT nie była stosowana w okresie obserwacji.			
Vreim 1998 (NHLBI)	Terapia AAT (N = 747)	Leczenie uzupełniające AAT – przyjmowanie dożylnych, oczyszczonych preparatów ludzkiej alfa-1 antytrypsyny (produkt leczniczy Prolastin), w sposób okresowy (raz na tydzień do raz na miesiąc).			
		Ciągłość terapii AAT			
		Leczenie ciągłe (rozpoczęte przed włączeniem do rejestru lub do 3 mies. po włączeniu)	Rozpoczęcie po >3 mies. od włączenia	Przerwanie leczenia w trakcie badania	Czasowe wstrzymanie i wznowienie leczenia
		390 (52,5%*)	196 (26,3%)*	136 (18,2%)*	25 (3,3%)*
		Początkowo raportowany schemat dawkowania			
		Co tydz. #:	Co 2 tyg.:	Co mies.:	Nieznany:
		383 (51,3%)	189 (25,3%)	163 (21,8%)	12 (1,6%)
		Dawkowanie w trakcie okresu obserwacji (N = 633 [§])			
		Co tydz. #:	Co 2 tyg.	Co mies.	
		33%	43%	24%	
Zmiana częstości wlewów w okresie obserwacji (N = 633 [§])					
Brak zmian:	Zwiększenie częstości:	Zmniejszenie częstości:			
66%	9%^	25%^^			
Stałe dawkowanie przez ≥ 90% okresu leczenia (N = 666 [§])					

Badanie	Grupa	Schemat leczenia AAT			Inne stosowane terapie
		Co tydz. #:	Co 2 tyg.:	Co mies.:	
		168 (26,5%)	158 (25,0%)	118 (18,6%)	
	Brak terapii AAT (N = 382)	Suplementacja AAT (zgodnie z definicją podaną powyżej) nie była stosowana w okresie obserwacji.			
Seersholm 1997	Terapia AAT (N = 198)	Leczenie uzupełniające ludzką alfa-1 antytrypsyną (produkt leczniczy Prolastin), w dawce 60 mg/kg co tydzień, prowadzone od co najmniej roku w momencie włączenia do badania.			Nie opisano
	Brak terapii AAT (N = 97)	Brak leczenia uzupełniającego AAT.			
Tonelli 2009	Terapia AAT (N = 124)	Leczenie uzupełniające ludzką alfa-1 antytrypsyną (produkt leczniczy – dane dostępne dla 48% pacjentów: Prolastin cotygodniowo, i.v. – 88%, Aralast – 10%, Zemaira – 2%) w momencie włączenia do badania.			Leki rozszerzające oskrzela: doustne (11,3%)/wziewne (86,3%)**; kortykosteroidy: ogólnoustrojowe (7,3%)/wziewne (59,7%); wziewne leki antycholinergiczne (6,5%); teofilina (10,5%); tlenoterapia (50,8%)**.
	Brak terapii AAT (N = 40)	Brak leczenia uzupełniającego AAT w momencie włączenia do badania.			Leki rozszerzające oskrzela: doustne (5%)/wziewne (55%)**; kortykosteroidy: ogólnoustrojowe (2,5%)/wziewne (45%); wziewne leki antycholinergiczne (0%); teofilina (5%); tlenoterapia (12,5%)**.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** leczeni vs nieleczeni: $p < 0,001$;

zalecany schemat dawkowania AAT;

\$ chorzy z dostępnymi danymi na temat schematu dawkowania wielokrotnie w trakcie okresu obserwacji (dane dotyczą ostatniego zgłoszenia dotyczącego dawkowania);

^ 2% i 4% chorych zwiększyło częstość wlewów z comiesięcznych odpowiednio na cotygodniowe i dwutygodniowe, a 3% z dwutygodniowych na cotygodniowe;

^^ 18% i 5% chorych zmniejszyło częstość wlewów z cotygodniowych odpowiednio na dwutygodniowe i comiesięczne, a 2% z dwutygodniowych na comiesięczne

Strukturę innych terapii stosowanych przez pacjentów w kohorcie leczonej i nieleczonej AAT opisano wyłącznie w pracy *Tonelli 2009*. Porównywane grupy różniły się w sposób istotny statystycznie ($p < 0,001$) pod względem częstości stosowania wziewnych leków rozszerzających oskrzela (częściej stosowanych w grupie leczonej AAT: 86,3% vs 55%) oraz tlenoterapii (również częściej w grupie leczonej AAT: 50,8% vs 12,5%); częstość stosowania leków z pozostałych wymienionych grup, tj. wziewnych kortykosteroidów, wziewnych leków antycholinergicznych, doustnych leków rozszerzających oskrzela, systemowych glikokortykosteroidów i teofiliny również była wyższa (liczbowo) w grupie chorych leczonych AAT. W badaniu *Schouten 2021* nie opisano dokładnie innych leków/terapii stosowanych przez pacjentów, wiadomo jednak, że pomiary spirometryczne wykonywane były po podaniu leków rozszerzających

oskrzela. W badaniu wybór do analizy wartości FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela zamiast wartości FEV1 przed lekiem rozszerzającym oskrzela oparto na wytycznych ATS/ERS dotyczących analizy FEV1 w okresie obserwacji w POChP. Niniejsze wytyczne nie określają formalności ani zastosowania rodzaju lub dawki leku rozszerzającego oskrzela, tj. krótko działającego β 2-mimetyku lub krótko działającego antagonisty receptora muskarynowego. W bazie danych AIR nie zebrano danych dotyczących rodzaju leku rozszerzającego oskrzela stosowanego do pomiaru wartości FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. Rejestr nie zawiera również danych dotyczących stosowania i czasu stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela w dniu spirometrii.

7.4 Skuteczność kliniczna

We włączonych do analizy badaniach obserwacyjnych z kohortą referencyjną ocenie poddawano przeżycie całkowite lub śmiertelność (*Rahaghi 2020, Vreim 1998, Tonelli 2009*) i/lub zmiany w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), zdefiniowane jako roczny ubytek FEV1 (tj. średni spadek FEV1 w okresie obserwacji w przeliczeniu na rok: *Schouten 2021, Vreim 1998, Tonelli 2009, Seersholm 1997*). Ocena przeżycia lub śmiertelności stanowiła główny cel badań *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* (*Vreim 1998* – razem z oceną FEV1), natomiast w badaniu *Tonelli 2009* ten punkt końcowy oceniono dodatkowo. Ocena ubytku FEV1 była głównym celem badań *Schouten 2021, Vreim 1998* (wraz z oceną przeżycia), *Seersholm 1997* i *Tonelli 2009*. W każdym z badań oceniających wpływ leczenia na zmiany wartości FEV1, przedmiotem oceny były wyniki pomiarów uzyskiwanych po podaniu chorym leku rozszerzającego oskrzela (ang. *post-bronchodilator*).

Zestawienie definicji punktów końcowych przyjętych w badaniach włączonych do analizy oraz danych dotyczących sposobu oceny i analizy statystycznej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.

Badanie	Definicja, sposób oceny	Główne założenia analizy statystycznej
Śmiertelność / przeżycie całkowite		
<i>Rahaghi 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> Oceniano <u>przeżycie całkowite</u> (ang. <i>survival</i>). Datę zgonu uzyskiwano z raportów z sekcji zwłok, kart zgonu oraz na drodze kontaktów telefonicznych (z rodziną, przyjaciółmi lub lekarzami chorych). Datę ostatniego kontaktu ustalano jako najpóźniejszą z dat oceny czynności płuc, wizyty kontrolnej, kontaktu telefonicznego z pacjentem lub inną osobą, która 	<ul style="list-style-type: none"> Analizę przeżycia przeprowadzono metodą regresji proporcjonalnych hazardów Cox'a, z czasem do zdarzenia cenzorowanym po 2500 dniach (6,8 roku, zgodnie z oryginalnym protokołem rejestru NCBI). Obserwacje cenzorowano w dniu ostatniego kontaktu. W ramach wieloczynnikowych analiz regresji oceniano wpływ na wyniki wyjściowych różnic pomiędzy porównywanymi kohortami pod względem: wieku, płci, liczby paczko-lat palenia tytoniu, FEV1% w.n., DLco% w.n., TLC% w.n., poziomu wykształcenia i BMI.

Badanie	Definicja, sposób oceny	Główne założenia analizy statystycznej
<p>Vreim 1998 (Schluchter 1994)</p>	<p>może potwierdzić datę ostatniego dnia, w którym znany był status przeżycia pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Główny cel oceny (jeden punkt końcowy badania). <ul style="list-style-type: none"> • Oceniano <u>przeżycie całkowite</u>, od momentu włączenia do badania. • Zgony były raportowane do źródłowego rejestru NHLBI przez ośrodki partycypujące w badaniu. Działająca w ramach rejestru komisja ds. oceny zgonów (DRC; <i>Death Review Committee</i>) była odpowiedzialna za przegląd kart szpitalnych, raportów z sekcji zwłok oraz rzeczywistego materiału sekcyjnego w odniesieniu do wszystkich zgonów uwzględnionych w rejestrze, w celu potwierdzenia raportowanych przyczyn zgonów (w celu uwzględnienia w analizach śmiertelności wg przyczyny zgonu). Ponadto komitet DRC przygotował i rozprawdzał wytyczne oceny <i>post-mortem</i> pacjentów uwzględnionych w rejestrze. Nieraportowanych zgonów poszukiwano także korzystając z Narodowego Indeksu Zgonów (<i>National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD</i>) oraz amerykańskiego biura informacji kredytowej <i>Equifax</i>. • Jeden z dwóch wyłącznych celów badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność porównywano pomiędzy grupami nigdy, czasowo lub ciągle leczonych AAT, a także z wykorzystaniem współzmienną zależną od czasu, poprzez klasyfikację każdego pacjenta jako „otrzymującego” lub „nieotrzymującego” terapii AAT w każdym punkcie czasowym analizy. • Współzmienną w modelach przeżycia stanowiła wyjściowa wartość FEV1% w.n., uzyskana w wyniku pomiaru po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, skategoryzowana wg stadiów wyróżnianych przez ATS (<i>American Thoracic Society</i>), tj.: FEV1 < 35% w.n. – stadium III, FEV1 w zakresie 35–49% w.n. – st. II, FEV1 w zakresie 50–79% – st. I, FEV1 ≥80% w.n. – w normie. • W analizie wieloczynnikowej zastosowano dwa podejścia: <ul style="list-style-type: none"> ○ w modelu podstawowym leczenie/nieleczenie traktowano jako czynnik zależny od czasu (status pacjenta zmienny w poszczególnych punktach czasowych); ○ w modelu alternatywnym (analiza regresji metodą proporcjonalnych hazardów) leczenie/nieleczenie traktowano jako czynnik definiujący odrębne grupy pacjentów leczonych, w całym lub w części okresu obserwacji vs nieleczonych, niezmiennie w całym horyzoncie czasowym analizy. • Czynniki zakłócające kontrolowane w w/w modelach wieloczynnikowych, w analizach oceniających wpływ leczenia AAT: płeć, wiek, poziom wykształcenia i przyjęcie przeszczepu płuc (czasy przeżycia biorców przeszczepu wątroby były cenzorowane w dniu przeszczepu, a otrzymanie przeszczepu płuca stanowiło współzmienną zależną od czasu). • Testowano również wpływ na wyniki dodania do modelu wieloczynnikowego innych zmiennych: metody identyfikacji pacjenta (objawy, skrining rodzinny, inna), stężenia AAT w osoczu, reakcji na lek rozszerzający oskrzela na pierwszej wizycie, wyjściowego statusu palenia tytoniu, stosowania tlenoterapii, czynnika ośrodka, z którego pochodził pacjent (ośrodki z wyższą vs niższą śmiertelnością, ośrodki z niższym vs wyższym odsetkiem pacjentów pozostających w obserwacji); oraz cenzorowania obserwacji w momencie przeszczepu płuc. • W celu ograniczenia ryzyka błędu systematycznego w kierunku faworyzującym terapię AAT, spowodowanego włączeniem do analizy pacjentów włączanych do rejestru jako nieleczonych i umierających przed wizytą kontrolną (i przypuszczalnie zanim mogliby rozpocząć leczenie), analizę przeżycia zdefiniowanych przedziałów czasowych (ang. <i>landmark analysis</i>) przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie tych pacjentów, z którymi nawiązano kontakt w okresie ≥6 mies. po włączeniu do badania.
<p>Tonelli 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oceniano <u>śmiertelność 5-letnią</u>. • Dodatkowy cel badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • Analizę 5-letniej śmiertelności przeprowadzono za pomocą regresji logistycznej.

Badanie	Definicja, sposób oceny	Główne założenia analizy statystycznej
Seersholm 1997	–	<ul style="list-style-type: none"> Kontrolowano następujące zmienne zakłócające (współzmiennie w analizie regresji): wiek, płeć, wyjściowa wartość FEV1, obecność POChP i status palenia tytoniu.
Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV1)		
Schouten 2021	<ul style="list-style-type: none"> Średnioroczne zmiany procenta należnej wartości FEV1 [%] po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (<i>post-bronchodilator</i>) Średnioroczne zmiany wartości FEV1 [l] po podaniu leku rozszerzającego oskrzela 	<ul style="list-style-type: none"> Dane stratyfikowano według kraju, zmienne katgoryczne podano jako liczby i procenty, zmienne ciągłe jako średnią \pmSD. Do określenia rocznego spadku wartości FEV1 „po podaniu leku rozszerzającego oskrzela” w dwóch grupach pacjentów z ZZ-AATD, z terapią wspomagającą i bez, zastosowano liniowe modele efektów mieszanych (<i>linear mixed effects models</i>). W liniowych modelach efektów mieszanych, „po podaniu leku rozszerzającego oskrzela” wartość FEV1 w różnych punktach czasowych stanowiła zmienną zależną (<i>dependent variable</i>), a jako efekty stałe (<i>fixed effects</i>) przyjęto sposób leczenia, czas trwania obserwacji i interakcję między czasem trwania obserwacji a leczeniem, płcią, wiekiem w dniu moment obserwacji i liczbę paczko-lat wcześniejszego używania tytoniu. Do oceny czy terapia ma wpływ na spadek FEV1 użyto testu ilorazu wiarygodności (<i>likelihood ratio</i>), za istotny wynik testu przyjmując różnicę wartości $p < 0,05$
Rahaghi 2020	–	–
Vreim 1998	<ul style="list-style-type: none"> Oceniano <u>średni ubytek FEV1</u> (ang. <i>rate of FEV1 decline</i>), w przeliczeniu na rok. Stopień ubytku FEV1 dla każdego pacjenta oszacowano metodą regresji (najmniejszych kwadratów) FEV1 względem czasu od włączenia do badania. W ocenie tego punktu końcowego uwzględniano pacjentów posiadających ≥ 2 wyniki pomiaru FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, wykonane w co najmniej rocznym odstępie czasowym. Jeden z dwóch wyłącznych celów badania. 	<ul style="list-style-type: none"> Analizę statystyczną ubytku FEV1 przeprowadzono w ramach dwóch podejść: w liniowym modelu efektów losowych: <ul style="list-style-type: none"> jako odpowiedzi traktowano zmiany FEV1 pomiędzy wynikiem pierwszego dostępnego pomiaru, a wynikami wszystkich późniejszych pomiarów; jako współzmienną przyjęto średni odsetek wartości należnej FEV1, a jako potencjalną współzmienną oceniano odpowiedź na lek rozszerzający oskrzela (zwiększenie FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela o co najmniej 200 ml i 12% względem wartości zmierzonej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela u danego pacjenta – kiedykolwiek lub nigdy); skumulowany czas od włączenia do badania, w jakim pacjent był poddawany uzupełniającej terapii AAT, obliczony dla każdej wizyty w okresie obserwacji, został uwzględniony w modelu jako współzmienna zależna od czasu, co pozwoliło na oszacowanie średnich ubytków FEV1 w okresie przyjmowania i nieprzyjmowania terapii; kontrolowano także wpływ płci, statusu palenia tytoniu, wieku i reakcji na lek rozszerzający oskrzela. w modelu efektów mieszanych (prostsze podejście): <ul style="list-style-type: none"> pacjentów sklasyfikowano jako otrzymujących terapię AAT „zawsze” lub „nigdy”; wyniki pacjentów leczonych AAT tylko w części okresu obserwacji wykorzystywano tylko częściowo: z dłuższego, ciągłego okresu leczenia lub nieleczenia, o ile okres ten wynosił ≥ 1 rok;

Badanie	Definicja, sposób oceny	Główne założenia analizy statystycznej
Tonelli 2009	<ul style="list-style-type: none"> Oceniano <u>roczny ubytek FEV1</u>, w pomiarach dokonywanych po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (ang. <i>decline in post-bronchodilator FEV1 per year</i>). Główny punkt końcowy badania. 	<ul style="list-style-type: none"> nieliniową zależność pomiędzy FEV1, a FEV1% w.n. oceniano poprzez modelowanie FEV1% w.n. z zastosowaniem wielomianowej funkcji sklepanej trzeciego stopnia. Roczny ubytek FEV1 szacowano odrębnie dla każdej z porównywanych grup w modelu efektów losowych. W modelu uwzględniono odsetek wartości należnej FEV1 jako zmienną objaśnianą; wyjściowy wiek, płeć, status palenia tytoniu – jako czynniki stałe indywidualny efekt losowy i okres obserwacji – jako czynniki losowe. Analizę powtórzono po dodaniu 26 pacjentów, pierwotnie wykluczonych z uwagi na brak wyjściowego statusu palenia tytoniu.
Seersholm 1997	<ul style="list-style-type: none"> Oceniano <u>roczny ubytek FEV1</u> (ang. <i>annual decline in FEV1</i>), w pomiarach dokonywanych po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. Główny (jedyne) punkt końcowy badania. 	<ul style="list-style-type: none"> Ubytek FEV1 analizowano w modelu efektów losowych. W modelu uwzględniono wiek w momencie włączenia i okres obserwacji jako współzmiennie; leczenie (pacjent z Danii vs z Niemiec), płeć i wyjściową wartość FEV1 jako czynniki stałe oraz indywidualny efekt losowy.

W każdym z badań włączonych do analizy zastosowano statystyczne metody kontroli wpływu zmiennych zakłócających, w tym czynników, w zakresie których stwierdzano brak zbalansowania wyjściowych charakterystyk kohort leczonych i nieleczonych AAT. Kontrola wpływu zmiennych zakłócających na wyniki badań polegała na podaniu wyniku porównania pomiędzy pacjentami leczonymi a nieleczonymi uzyskanymi w wyniku analizy wieloczynnikowej, tj. z korektą wpływu czynników zakłócających (*Schouten 2021, Vreim 1998, Tonelli 2009, Seersholm 1997*) lub poprzez odrębną, dodatkową ocenę wpływu poszczególnych czynników na wyniki tego porównania (*Rahaghi 2020*).

Do czynników zakłócających kontrolowanych (lub ocenianych pod względem wpływu na wynik) w większości badań oceniających przeżywalność/śmiertelność należały: wyjściowa lub średnia wartość FEV1, wyrażona w odsetku wartości należnej (*Rahaghi 2020, Vreim 1998, Tonelli 2009*), wiek (*Rahaghi 2020, Vreim 1998, Tonelli 2009*), płeć (*Rahaghi 2020, Vreim 1998, Tonelli 2009*) i palenie tytoniu (*Rahaghi 2020, Vreim 1998, Tonelli 2009*). W badaniach *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* przeprowadzono ponadto analizę śmiertelności w podgrupach, m.in. wyróżnionych w zależności od wyjściowego lub średniego odsetka wartości należnej FEV1.

W analizach statystycznych ubytku FEV1 najczęściej kontrolowano zakłócający wpływ różnic w okresie obserwacji (*Schouten 2021, Vreim 1998, Tonelli 2009, Seersholm 1997*), wieku (*Schouten 2021, Vreim 1998, Tonelli 2009, Seersholm 1997*) i płci (*Schouten 2021, Vreim 1998, Tonelli 2009, Seersholm 1997*) i liczbą paczko-lat wcześniejszego używania tytoniu (*Schouten 2021*) oraz indywidualnego czynnika losowego, tj. odchyień ubytku FEV1 w przypadku poszczególnych pacjentów od średniej w badanej kohorcie

(Schouten 2021, Tonelli 2009, Seersholm 1997). W poszczególnych badaniach uwzględniano również czynnik wyjściowej (Seersholm 1997) lub średniej (Vreim 1998) wartości FEV1 lub palenia tytoniu (Vreim 1998, Tonelli 2009). Należy ponadto mieć na uwadze, że w badaniu Seersholm 1997 (jako jedynym, z uwagi na dobór kohorty kontrolnej z populacji innego kraju, niż leczonej) przeprowadzono dopasowanie kohort pod względem wybranych czynników poprzez dodatkową selekcję w ramach kwalifikacji do badania; np. uwzględniono wyłącznie byłych palaczy, wobec czego zakłócający wpływ statusu palenia został zminimalizowany bez udziału metod statystycznych.

Do analizy własnej ekstrahowano wyniki uzyskane w całej (najszerzej zdefiniowanej) populacji badań oraz w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowych lub średnich wartości FEV1, wyrażonych w odsetku wartości należnej dla wieku, płci i wzrostu.

W tabelach z wynikami badań podgrupy wyróżnione wg odsetka wartości należnej FEV1 w największym stopniu odpowiadające kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (tj. FEV1 w zakresie 30–70%) zaznaczono podkreśleniem. Wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$) wyróżniono czcionką **bold**.

7.4.1 Śmiertelność

Wpływ terapii AAT na śmiertelność chorych z ciężkim AATD oceniono w kohorcie NHBI (w ramach dwóch niezależnych badań Rahaghi 2020 i Vreim 1998) oraz w badaniu Tonelli 2009. Wyniki analiz przeprowadzonych w najszerzej zdefiniowanych grupach chorych (populacje „ogółem”) oraz w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowego odsetka wartości należnej FEV1 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Śmiertelność; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną (Rahaghi 2020, Vreim 1998, Tonelli 2009).

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Populacja /analiza	n zgonów / N (%)	Terapia AAT		Brak terapii AAT		HR (95% CI), p
				N	Liczba zgonów (%)	N	Liczba zgonów (%)	
Badania oparte na rejestrze NHLBI								
Analiza w populacji chorych, dla których dostępne były wyjściowe wartości FEV1, z pogłębioną analizą podgrup w decylach wyjściowych wartości FEV1 (N = 1126)								
Rahaghi 2020	Średnia: 4,4	Ogółem	206/1126 (18,3*)	674	bd.	452	bd.	HR = bd., p < 0,0001
		FEV1 <10% w.n.	5/6* (83,3%*)	0	0	6	5 (83,3%)	na.**
		FEV1 10–20%‡ w.n.	65/155* (41,9%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	HR = 0,72 (0,57; 0,93), p = 0,01

Okres Badanie obserwacji [lata]	Populacja /analiza	n zgonów / N (%)	Terapia AAT		Brak terapii AAT		HR (95% CI), p	
			N	Liczba zgonów (%)	N	Liczba zgonów (%)		
	FEV1 20–30%† w.n.	70/264* (26,5%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	HR = 0,59 (0,46; 0,75), p < 0,001	
	FEV1 30–40%† w.n.	34/229* (14,8%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	HR = 0,46 (0,32; 0,65), p < 0,001	
	FEV1 40–50%† w.n.	13/112* (11,6%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	HR = 0,47 (0,26; 0,82), p = 0,008	
	FEV1 50–60%† w.n.	7/80* (8,8%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	HR = 0,46 (0,20; 0,99), p = 0,047	
	FEV1 60–70%† w.n.		0^	bd.	bd.	bd.	na.**^	
	FEV1 70–80† w.n.	12/280* (4,3%*)	0^	bd.	bd.	bd.	na.**^	
	FEV1 >80% w.n.		bd.	bd.	bd.	bd.	HR = 1,17 (0,25; 3,77), p = 0,80	
Analiza uwzględniająca największą grupę pacjentów (N = 1123)†††								
	FEV1 < 50% w.n.	bd./763* (bd.)	601*	bd.	162	bd.	HR = bd., p < 0,001	
	FEV1 ≥ 50% w.n.	bd./360* (bd.)	145*	bd.	215	bd.	HR = bd., p = 0,41	
Analiza ograniczona do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥6 mies. od włączenia do badania (N = 1050)								
	FEV1 < 50% w.n.	bd./701* (bd.)	579*	bd.	122	bd.	HR = bd., p < 0,001	
	FEV1 ≥ 50% w.n.	bd./349* (bd.)	145*	bd.	204	bd.	HR = bd., p = 0,97	
Analiza wieloczynnikowa, ograniczona do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥6 mies. od włączenia do badania*** (N = 1048)								
Vreim 1998	Zakres: 3,5–7^^	Ogółem	147/1048 (14,0%*)	722	106 (14,7%*)	326	41 (12,6%*)	HR = 0,64 (0,43; 0,94), p = 0,02
		FEV1 < 35% w.n.	114/482 (23,7%*)	392	89 (22,7%*)	90	25 (27,8%*)	HR = 0,83 (0,52; 1,33), p = 0,44
		FEV1 35–49% w.n.	22/217 (10,1%*)	185	12 (6,5%*)	32	10 (31,3%*)	HR = 0,21 (0,09; 0,50), p < 0,001
		FEV1 ≥ 50% w.n.	11/349 (3,2%*)	145	5 (3,4%*)	204	6 (2,9%*)	HR = 0,75 (0,22; 2,56), p = 0,64
Analiza wieloczynnikowa wg alternatywnego podejścia statystycznego†† (N = 1048)								
		Ogółem	147/1048 (14,0%*)	722	106 (14,7%*)	326	41 (12,6%*)	HR = 0,67 (bd.), p = 0,04
		FEV1 35–49% w.n.	22/217 (10,1%*)	185	12 (6,5%*)	32	10 (31,3%*)	HR = 0,29 (bd.), p = 0,005
Analiza wieloczynnikowa ograniczona do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥12 mies. od włączenia do badania, populacja ogółem (N = 1020)								

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Populacja /analiza	n zgonów / N (%)	Terapia AAT		Brak terapii AAT		HR (95% CI), p
				N	Liczba zgonów (%)	N	Liczba zgonów (%)	
		Model podstawowy***	125/1020 (12,3%*)	bd.	bd.	bd.	bd.	HR = 0,63 (bd.), p = 0,04
		Model alternatywny††						HR = 0,70 (bd.), p = 0,10
Inne badania								
<i>Tonelli 2009</i>	Średnia: 3,4 Zakres: 0,5–22,3	Ogółem	9/164 (5,5%)	124	8 (6,5%*) wskaźnik 5-letniej śmiertelności: 4%	40	1 (2,5%*) wskaźnik 5-letniej śmiertelności: 2,5%	bd., p = 0,581 ^{^^^}

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** żaden pacjent w tej podgrupie nie otrzymał leczenia AAT;

*** leczenie/nieleczenie jako czynnik zależny od czasu (status pacjenta zmienny w poszczególnych punktach czasowych), analiza z kontrolą wpływu płci, wieku, poziomu wykształcenia i przyjęcia przeszczepu płuc, przy czym z istotnym zwiększeniem ryzyka zgonu związane były: wyższy wiek, niższy poziom wykształcenia i przyjęcie przeszczepu płuc;

† przedział prawostronnie domknięty;

†† analiza regresji przeprowadzona metodą proporcjonalnych hazardów (leczenie/nieleczenie jako czynnik definiujący odrębne grupy pacjentów leczonych, w całym lub w części okresu obserwacji vs nieleczonych, niezmiennie w całym horyzoncie czasowym analizy), z korektą wpływu tych samych zmiennych zakłócających, co w podejściu podstawowym;

††† przyczyny zgonu były dostępne w przypadku 118 zmarłych pacjentów (na 204 zmarłych pacjentów w całej kohorcie NHLBI wg badania *Vreim 1998*; podano bez podziału wg leczenia AAT): rozedma płuc (n = 85; 72%), marskość wątroby (n = 12; 10%), nowotwór złośliwy (n = 3), zapalenie uchyłków (n = 2), posocznica/zakażenie (n = 2), uraz/wypadek (n = 2), pozostałe przyczyny (n = 12) – inna przyczyna każdego zgonu.

‡ przedział obustronnie domknięty;

‡‡ względem analizy przeprowadzonej pierwotnie w badaniu *Vreim 1998* (patrz niżej w tabeli);

^ brak danych liczbowych w publikacji, ocena na podst. wykresu (krzywe przeżycia – Fig. 2 w publikacji *Rahaghi 2020*, s. 3197);

^^ średni okres obserwacji chorych pozostających przy życiu (ang. *survivors*) w momencie analizy wynosił 57 (SD: 17) miesięcy;

^^^ regresja logistyczna, z korektą wpływu wieku, płci, statusu palenia, obecności POChP i wyjściowej wartości FEV1

Ogółem, w populacjach włączonych badań, w całych analizowanych okresach obserwacji, odnotowano śmiertelność na poziomie 18,3% i 14,0%, odpowiednio w badaniach *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* oraz znacznie niższą, 5,5%, w badaniu *Tonelli 2009*. Przyczyny zgonów opisano w publikacji *Vreim 1998* (dane były dostępne dla 118 na 204 zmarłych pacjentów w całej kohorcie NHLBI¹); do większości śmierci doszło z powodu rozedmy płuc (72%) i marskości wątroby (10%).

Spośród trzech badań raportujących śmiertelność w kohortach chorych otrzymujących i nieotrzymujących terapię suplementacyjną AAT moc statystyczną wystarczającą do wiarygodnej oceny tego punktu końcowego wykazywały wyłącznie dwa badania przeprowadzone w oparciu o rejestr NHLBI: *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* (wyjściowa populacja rejestru: N = 1129). Pierwotną analizę przeżycia, wg protokołu rejestru NHLBI, przeprowadzono w badaniu *Vreim 1998*. Przeprowadzone później, przez niezależny

¹ W badaniu *Rahaghi 2020*, po korekcie danych w rejestrze, stwierdzono 2 dodatkowe zgony w populacji tego rejestru (łącznie 206 zgonów).

zespół badawczy badanie *Rahaghi 2020* miało na celu pogłębienie analizy śmiertelności w podgrupach wg FEV1 (wg podziału na większą liczbę zakresów wartości tego parametru), z wykorzystaniem większej liczby pacjentów, przy zwiększonej mocy statystycznej – co uzyskano dzięki korekcie zidentyfikowanych błędnych zapisów rejestru i modyfikacji kryteriów włączenia.

W pierwotnie przeprowadzonej ocenie śmiertelności w badaniu *Vreim 1998*, w analizie uwzględniającej największą liczbę pacjentów (N = 1123), obserwowanych w okresie od 3,5 do 7 lat, raportowanej wyłącznie z podziałem na podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości FEV1 < 50% i ≥ 50% wartości należnej, stwierdzono istotnie statystycznie niższą śmiertelność wśród chorych leczonych AAT w porównaniu do chorych nieleczonych (p < 0,001) w podgrupie pacjentów z FEV1 < 50% w.n., natomiast wynik porównania w podgrupie z FEV1 ≥ 50% w.n. nie był statystycznie istotny (p = 0,41). Analogiczne wyniki uzyskano po zawężeniu porównań do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥6 mies. od włączenia do badania (N = 1050); odpowiednio p < 0,001 i p = 0,97. W przeprowadzonej następnie analizie wieloczynnikowej (metoda podstawowa: czynnik leczenia jako współzmienna zależna od czasu), ograniczonej do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥6 mies. od włączenia do badania (N = 1048), z kontrolą wpływu czynników zakłócających (m.in. płci i wieku), leczenie AATD (prowadzone w całym lub tylko w części 3,5–7-letniego okresu obserwacji) związane było z niższą śmiertelnością, niż nieleczenie, a różnica była istotna statystycznie; odpowiednio 14,7% vs 12,6%, HR = 0,64 (95% CI: 0,43; 0,94), p = 0,02. Jak podają autorzy publikacji, przeprowadzone analizy interakcji wskazywały na zróżnicowany wpływ leczenia AAT na śmiertelność u chorych o odmiennych wyjściowych wartościach FEV1 (interakcja pomiędzy czynnikami leczenia i wyjściową wartością FEV1 istotna na poziomie p = 0,01). Z tego względu przeprowadzono kolejną analizę podgrup, z wyróżnieniem 3 zakresów wyjściowej wartości FEV1: <35%, 35–49% i ≥50% w.n. Istotny statystycznie efekt kliniczny zastosowania terapii AAT w porównaniu do braku takiego leczenia, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, wykazano w podgrupie chorych z wyjściową wartością należną FEV₁ w zakresie 30-65% w.n., czyli w podgrupie w największym stopniu odpowiadającej kryteriom programu lekowego; śmiertelność 6,5% vs 31,3%, HR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,50), p < 0,001. Wyniki analizy w pozostałych wymienionych podgrupach nie były statystycznie istotne, przy czym w podgrupie z FEV1 ≥50% w.n. śmiertelność była stosunkowo niska (ogółem 3,2%). Wniosek dotyczący korzystnego wpływu terapii AAT w postaci redukcji śmiertelności, zarówno w populacji ogółem, jak i, przy większej wielkości efektu, w podgrupie z FEV1 w zakresie 30-65% w.n., potwierdzono w kolejnej analizie, przeprowadzonej alternatywną metodą statystyczną (wieloczynnikowa analiza regresji, przy założeniu proporcjonalnych hazardów; czynnik leczenia niezależny od czasu; N = 1048), z kontrolą tych samych zmiennych zakłócających, jak w podejściu podstawowym; odpowiednio HR = 0,64 (0,43; 0,94),

$p = 0,02$ oraz $HR = 0,21$ (0,09; 0,50), $p < 0,001$. Po dalszym zawężeniu analizowanej populacji, do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥ 12 miesiącach od włączenia do badania, efekt zmniejszenia śmiertelności (w populacji „ogółem”) był nadal widoczny, jakkolwiek istotność statystyczną osiągnął tylko przy zastosowaniu podstawowego podejścia w analizie czynnikowej (czynnik leczenia jako współzmienna zależna od czasu; $HR = 0,63$, $p = 0,04$) i nie był już istotny w podejściu alternatywnym (czynnik leczenia niezależny od czasu; $HR = 0,70$, $p = 0,10$); przy czym należy mieć na uwadze, że w metodzie alternatywnej wykorzystywano mniejszy, niż w podejściu podstawowym, zakres danych w odniesieniu do pacjentów leczonych w części okresu obserwacji (tylko z okresu leczenia bądź nieleczenia, w zależności od tego, który z nich był dłuższy i tylko o ile przekraczał rok), co wiązało się ze zmniejszeniem mocy statystycznej tego porównania.

W badaniu *Rahaghi 2020* potwierdzono, że w całej populacji rejestru NHLBI, dla której było możliwe ustalenie wyjściowych wartości FEV1 ($N = 1126$), stosowanie leczenia uzupełniającego AAT związane jest z istotną statystycznie redukcją śmiertelności; $p < 0,0001$. W ramach pogłębionej (względem badania *Vreim 1998*) analizy podgrup wg decyli wyjściowego odsetka wartości należnej FEV1 stwierdzono, że istotna korzyść w postaci zmniejszenia śmiertelności uzyskiwana jest przez szerszą populację pacjentów, niż wskazywały wyniki pracy *Vreim 1998*. Statystycznie istotną redukcję śmiertelności w związku z leczeniem uzupełniającym, w porównaniu do braku takiego leczenia, wykazano w odniesieniu do wszystkich podgrup z wyjściowym FEV1 w zakresie od 10% do 60% wartości należnej; wartości HR dla poszczególnych decyli w podanym przedziale FEV1% w.n. kształtowały się w zakresie od 0,46 do 0,72, wskazując na redukcję ryzyka zgonu w zakresie 28–54%. W podgrupach z FEV1 poniżej 10%, jak i w zakresie 60–80% w.n. żaden pacjent nie otrzymywał leczenia uzupełniającego, co uniemożliwiło ocenę skuteczności w tych subpopulacjach chorych. U pacjentów z najmniejszym ubytkiem funkcji układu oddechowego (FEV1 > 80%) liczba zgonów była niska, a różnice pomiędzy leczonymi a nieleczonymi nie były statystycznie istotne. W odniesieniu do podgrup odpowiadających populacji docelowej programu, tj. z FEV1 w zakresie 30–70% w.n., w trzech podgrupach, z FEV1 30–40%, 40–50% i 50–60% w.n., redukcja śmiertelności związana z leczeniem była zbliżona, klinicznie znacząca (o 53-54%) i istotna statystycznie; odpowiednio $HR = 0,46$ (95% CI: 0,32; 0,65), $p < 0,001$; $HR = 0,47$ (95% CI: 0,26; 0,82), $p = 0,008$ i $HR = 0,46$ (95% CI: 0,20; 0,99), $p = 0,047$. W podgrupie z FEV1 60–70% w.n. żaden z chorych spełniających kryterium wyróżniające podgrupę nie był leczony AAT, wobec czego ocena wpływu leczenia na śmiertelność nie była w tej subpopulacji możliwa.

W średnio 3,4-letnim okresie obserwacji badania *Tonelli 2009* odnotowano niską śmiertelność w obu obserwowanych grupach: 6,5% i 2,5% odpowiednio wśród leczonych i nieleczonych AAT. Wskaźnik śmiertelności 5-letniej wynosił 4% w grupie leczonej i 2,5% w grupie nieleczonej, a różnica nie była istotna statystycznie ($p = 0,581$; analiza z korektą wpływu czynników zakłócających). Według autorów badania uwzględniona próba była zbyt mała, a okres obserwacji zbyt krótki, by zapewnić moc statystyczną wystarczającą do wykrycia różnic w śmiertelności pomiędzy grupami.

7.4.2 Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

Wpływ terapii AAT na zmiany w zakresie wartości FEV₁ u chorych z ciężkim AATD oceniono w 4 badaniach obserwacyjnych z kohortą referencyjną: *Schouten 2021* (rejestr AIR), *Vreim 1998* (kohorta NHLBI), *Tonelli 2009* i *Seersholm 1997*. W każdym z badań kohortę leczoną i nieleczoną AAT porównano pod względem rocznego ubytku FEV₁ (średnia Δ FEV₁ w ml/rok). Wyniki badań uzyskane w najszerzej zdefiniowanych populacjach („ogółem”) oraz w subpopulacjach wyróżnionych względem średniej lub wyjściowej wartości FEV₁ (odsetka wartości należnej), zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Średnia roczna zmiana wartości FEV₁ [ml/rok]; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną (*Schouten 2021, Vreim 1998, Tonelli 2009, Seersholm 1997*).

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Populacja/analiza	Terapia AAT		Brak terapii AAT		MD (95% CI) [ml/rok], p	
			N	Średnia zmiana (SD) [ml/rok]	N	Średnia zmiana (SD) [ml/rok]		
<i>Schouten 2021</i>	Średnia 8,59 vs 8,60	Ogółem	128	-33,9 (95% CI: -43,4; -24,32) ml/rok	246	-29,1 (95% CI: -36,0; -22,3) ml/rok	-4,8* ml/rok, p = 0,67	
				-1,016 (95% CI: -1,319; -0,7145) % w.n/rok		-0,931 (95% CI: -1,144; -0,718) % w.n/rok	-0,085* % w.n/rok, p = 0,71	
Analiza wieloczynnikowa, w populacji chorych z dostępnymi ≥ 2 pomiarami FEV₁, wykonanymi w odstępie ≥ 1 roku** (N = 927)								
<i>Vreim 1998</i>	Zakres: 3,5–7^^	Ogółem	650*	-51,8 (2,7 ^s)	277	-56,0 (3,8 ^s)	4,2 (-5,7; 14,2), p = 0,40	
		35-79%	282*	-69,9 (4,1 ^s)	64*	-83,5 (7,6 ^s)	13,6 (-4,1; 31,1), p = 0,13	
		< 35%	337*	-43,9 (3,4 ^s)	67*	-46,5 (6,2 ^s)	2,6 (-11,3; 16,5), p = 0,71	
		Średnia FEV ₁ (% w. n.)	35-49%	171*	-66,4 (5,0 ^s)	25*	-93,2 (11,1 ^s)	26,8 (2,8; 50,9), p = 0,03
		50-79%	111*	-73,7 (6,8 ^s)	39*	-81,2 (8,9 ^s)	7,5 (-14,7; 29,6), p = 0,50	
		$\geq 80\%$	31*	-63,0 (12,8 ^s)	146*	-39,2 (5,6 ^s)	-23,8 (-50,9; 3,3), p = 0,09	
	30-64%	bd.	bd.	bd.	bd.	18 (2; 34), p = 0,03		

Badanie obserwacyjne [lata]	Okres Populacja/analiza	Terapia AAT		Brak terapii AAT		MD (95% CI) [ml/rok], p
		N	Średnia zmiana (SD) [ml/rok]	N	Średnia zmiana (SD) [ml/rok]	
Analiza w populacji pacjentów z ciągłym, co najmniej rocznym okresem leczenia lub nieleczenia AAT† (N = 898*)						
	< 35%	349	-43 (69)	99	-44 (99)	1* (bd.), p = bd.
	Średnia FEV ₁ (% w. n.)					
	35-49%	141	-74 (105)	26	-94 (79)	20* (bd.), p = bd.
	50-79%	70	-76 (78)	40	-84 (93)	8* (bd.), p = bd.
	≥ 80%	21	-83 (80)	152	-39 (75)	-44* (bd.), p = bd.
	Ogółem	198	-53,0 (37,6) (95% CI: -58; -48)	97	-74,5 (59,6) (95% CI: -87; -63)	21,5* (bd.); p = 0,02[§]
Seers-holm 1997	Średnia: 3,2 (1,6) vs 5,8 (3,4)††					
	Wyjściowa FEV ₁ (% w. n.)					
	≤ 30%	75	-24,2 (23,6)	27	-30,9 (36,3)	6,7* (bd.), p = 0,6 [§]
	31-65%	112	<u>-61,8 (25,3)</u> (95% CI: -67; -57)	58	<u>-82,8 (49,3)</u> (95% CI: -96; -70)	21,0* (bd.), p = 0,04[§]
	> 65%	11	-162,0 (28,7)	12	-140,0 (83,2)	-22,0* (bd.), p = 0,7 [§]
Analiza wieloczynnikowa w populacji wszystkich pacjentów włączonych do badania^{§§} (N = 164)						
	Ogółem	124	10,61 (21,37 [§])	40	-36,96 (12,13 [§])	47,57* (bd.), p = 0,05
	< 30%	30	0,86 (17,36 [§])	3	20,10 (31,06 [§])	-19,24* (bd.), p = 0,59 [§]
	30-65%					
	79	<u>2,08 (24,03[§])</u>	10	<u>-51,92 (18,14[§])</u>	54,00 (bd.), p = 0,07	
	Wyjściowa FEV ₁ (% w. n.)	78 [†]	<u>11,88 (23,96[§])</u>	10	<u>-51,92 (18,14[§])</u>	63,8* (bd.), p = 0,034[‡]
	> 65%	15	-108,7 (17,29 [§])	27	-29,24 (15,29 [§])	-79,46 (bd.), p = 0,0006[§]
Tonelli 2009	Średnia: 3,4					
	Zakres: 0,5-22,3					
	< 50%	88	38,30 (33,7 [§])	8	-86,73 (45,4 [§])	125,03 (bd.), p = 0,03[§]
	≥ 50%	36	-49,46 (15,88)	32	-32,78 (1,15)	-16,68*, p = 0,42
Analiza uwzględniająca dodatkowych chorych z początkowo brakującymi danymi na temat palenia (N = 190)						
	Ogółem	bd.	8,92 (19,95 [§])	bd.	-34,96 (9,24 [§])	43,88 (bd.), p = 0,046
	Wyjściowa FEV ₁ 30-65%	89	<u>6,82 (24,07[§])</u>	bd.	<u>-49,44 (15,72[§])</u>	56,3 (b.d.), p = 0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** analiza wieloczynnikowa z kontrolą wpływu płci, statusu palenia tytoniu, wieku i reakcji na lek rozszerzający oskrzela; w populacji ogółem – także średniej FEV₁% w.n.;

[§] błąd standardowy (SE);

^{§§} analiza w modelu efektów losowych, z uwzględnieniem wpływu różnic pod względem okresu obserwacji, wieku, płci i indywidualnego efektu losowego; w populacji ogółem – również wyjściowego FEV₁;

[†] w przypadku chorych leczonych AAT z przerwami, w analizie uwzględniano dane wyłącznie z dłuższego ze skumulowanych okresów: stosowania AAT lub przerwy w leczeniu, pod warunkiem, że trwały one co najmniej 1 rok (i w tym czasie wykonano ≥ 2 pomiary FEV₁);

^{††} średni okres obserwacji w grupie leczonej vs nieleczonej AAT, różnica w okresie obserwacji nie miała wpływu na wyniki (p = 0,46);

[§] po uwzględnieniu w analizie chorych z początkowo brakującymi danymi na temat statusu palenia wnioskowanie nie uległo zmianie;

^{§§} analiza z korektą wpływu wieku, płci, statusu palenia tytoniu (w populacji „ogółem” – także wyjściowego odsetka wartości należnej FEV₁);

[‡] analiza powtórzona po wykluczeniu z grupy AAT 1 pacjenta z danymi odstającymi (w analizie odstających przypadków wykorzystywano statystyki diagnostyczne w pakiecie statystycznym SAS);

^{‡‡} dodatkowo 26 pacjentów w populacji ogółem

W większości badań w kohortach leczonych AAT ogółem stwierdzano liczbowo mniejsze zmiany FEV₁ w przeliczeniu na 1 rok obserwacji, niż w kohortach nieotrzymujących leczenia uzupełniającego – wyjątek stanowiło badanie *Schouten 2021*, gdzie zmiany liczbowo były większe w grupie otrzymującej terapię AAT, ale różnice nie były znamienne statystycznie ($p = 0,67$ oraz $p = 0,71$, odpowiednio dla oceny zmiany FEV₁ w ml/rok oraz w % należnej wartości/rok). W badaniach *Vreim 1998* i *Seersholm 1997* wartości FEV₁ malały w okresie obserwacji (w kohortach leczonych – wolniej), a w badaniu *Tonelli 2009* w kohorcie leczonej AAT obserwowano poprawę FEV₁ względem wartości wyjściowej (w kohorcie nieleczonej – spadek FEV₁). Różnica pomiędzy grupami pod względem rocznym zmian FEV₁ była istotna statystycznie (na korzyść AAT) w badaniu *Seersholm 1997*, odpowiednio -53,0 ml/rok vs -74,5 ml/rok, MD = 21,5 ml/rok, $p = 0,02$. W badaniu *Tonelli 2009* różnica rocznych zmian FEV₁ pomiędzy grupami była na granicy istotności ($p = 0,05$), a po uwzględnieniu w analizie 26 chorych z początkowo brakującymi danymi na temat statusu palenia, wskazywała na istotny efekt leczenia AAT wobec grupy kontrolnej; odpowiednio 8,92 ml/rok vs -34,96 ml/rok, MD = 43,88 ml/rok, $p = 0,046$.

Analizy podgrup wg odsetka wartości należnej FEV₁ przeprowadzono w każdym z badań, przy czym w badaniu *Vreim 1998* podgrupy wyróżniono wg średniej tego parametru w okresie obserwacji, a w pozostałych badaniach – wg wartości wyjściowej. Bez względu na wspomnianą różnicę, wyniki analiz podgrup w poszczególnych badaniach są zbliżone: statystycznie istotny efekt w postaci spowolnienia ubytku (*Vreim 1998*, *Seersholm 1997*) lub nawet odwrócenia kierunku zmian FEV₁ w kohortach leczonych AAT (*Tonelli 2009*) wykazywano w podgrupach o umiarkowanym upośledzeniu funkcji układu oddechowego (FEV₁ w zakresie 30–65% w.n.), w największym stopniu odpowiadających kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. W badaniu *Vreim 1998* wyróżniono dwie podgrupy pacjentów odpowiadające wymaganiom programu lekowego – z FEV₁ średnio 35-49% lub 30-64% w.n. i w obu potwierdzono istotne zmniejszenie średniego spadku wartości FEV₁ w związku z leczeniem AAT, odpowiednio -66,4 ml/rok vs -93,2 ml/rok, MD = 26,8 (95% CI: 2,8; 50,9) ml/rok, $p = 0,03$ oraz MD = 18 (95% CI: 2; 34), $p = 0,03$. Zbliżony trend, choć niepotwierdzony analizą statystyczną, odnotowano w podgrupie chorych ze średnim %FEV₁ 35-49% w wariacie analizie w populacji zawężonej do pacjentów z ciągłym, co najmniej rocznym okresem leczenia lub nieleczenia AAT; -74 ml/rok vs -94 ml/rok, MD = 20 ml/rok. Autorzy badania *Vreim 1998* wykonali ponadto analizę w dodatkowym wariacie, w którym czynnikiem dopasowania zamiast średniego należnego FEV₁ z okresu obserwacji, były średnie wartości wyjściowe tego parametru (zależność pomiędzy leczeniem uzupełniającym a wyjściowym %FEV₁ była bliska progu istotności statystycznej, $p = 0,06$). Uzyskany wynik potwierdził efekt terapii AAT w porównaniu do braku tego leczenia w podgrupie chorych z wyjściowym %FEV₁ 35-49%; MD = 22 ml/rok, $p = 0,04$. Podobnie

w badaniu *Seersholm 1997*, w podgrupie chorych z wyjściową FEV1 w zakresie 31–65% średni roczny ubytek FEV1 w kohorcie leczonej AAT był istotnie mniejszy, niż w nieleczonej; -61,8 ml/rok vs -82,8 ml/rok, MD = 21,0 ml/rok, p = 0,04 w próbie *Seersholm 1997*. Natomiast w badaniu *Tonelli 2009*, w podgrupie chorych z wyjściową FEV1 w zakresie 30–65% pacjenci leczeni AAT wykazywali poprawę FEV1 w okresie obserwacji, a pacjenci nieleczeni – ubytek FEV1; 11,8 ml/rok vs -51,92 ml/rok, MD = 63,8 ml/rok, p = 0,034 (analiza po wykluczeniu 1 chorego z odstającymi danymi w grupie AAT). Istotną korzyść z suplementacji AAT, również w postaci odwrócenia kierunku zmian FEV1, obserwowano w tym badaniu także w szerszej podgrupie chorych, z wyjściową FEV1 < 50% w.n.; 38,30 ml/rok vs -86,73 ml/rok, MD = 125,03 ml/rok, p = 0,03.

Wyniki w pozostałych podgrupach wyróżnionych względem średniej, bądź wyjściowej wartości FEV1 (% w.n.), tj. z bardzo zaawansowaną chorobą płuc (FEV1 < 30 lub 35% w.n.) lub stosunkowo małym ubytkiem FEV1 (FEV1 80% w.n. lub powyżej), a także w dużych podgrupach wyróżnionych na podstawie kryterium FEV1 > 65% lub $\geq 50\%$ nie były na ogół istotne statystycznie. Jedynie w podgrupie chorych z FEV1 > 65% w.n. badania *Tonelli 2009* średni roczny ubytek FEV1 był istotnie większy w kohorcie leczonej, w porównaniu do kohorty nieleczonej AAT; -108,7 ml/rok vs -29,24 m/rok, MD = -79,46 ml/rok, p = 0,0006. Wynik ten odnosi się jednak do pacjentów, którzy w zdecydowanej większości nie spełniają kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

8 Badania obserwacyjne typu *pre/post*

8.1 Opis metodyki włączonych badań

Kryteria włączenia do analizy spełniły 2 badania obserwacyjne oceniające praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie danych z dwóch okresów – przed i po rozpoczęciu leczenia AAT (badania typu *pre/post*): *Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001*.

Do obu włączonych badań kwalifikowano pacjentów z ciężkim niedoborem AAT. Produktami leczniczymi stosowanymi u analizowanych chorych w okresach suplementacji AAT były Prolastin (*Barros-Tizón 2012*, *Wencker 2001*) lub Trypsone (*Barros-Tizón 2012*).

Badanie *Barros-Tizón 2012* przeprowadzono w celu (cel główny) oceny wpływu ciągłej terapii uzupełniającej AAT na zmianę częstości zaostrzeń POChP. Jako cele dodatkowe określono ocenę związku leczenia uzupełniającego z poprawą czynności oddechowej (FEV1 i FEV1/FVC), ocenę bezpieczeństwa terapii AAT oraz potencjalnej redukcji kosztów hospitalizacji związanych z zaostrzeniami POChP; raportowano także wyniki oceny zmian w badaniach laboratoryjnych (w tym stężenie AAT w surowicy). Celem badania *Wencker 2001* było natomiast porównanie progresji rozedmy płuc (poprzez ocenę ubytku wartości FEV1) w okresach przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia AAT.

Pod względem schematu badawczego prace *Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001* stanowią retrospektywne badania bez grupy kontrolnej, z porównaniem okresów przed leczeniem z okresem leczenia w tej samej kohorcie pacjentów (*pre/post*). Są to badania wielośrodkowe, przeprowadzone w pojedynczych krajach europejskich – odpowiednio w Hiszpanii i w Niemczech. W badaniu *Barros-Tizón 2012* źródłem danych była dokumentacja szpitalna, natomiast w badaniu *Wencker 2001* dokonano połączenia dwóch źródeł – dane z okresu przed leczeniem pochodziły z centralnie prowadzonego rejestru chorych z ciężkim AATD, natomiast dane z okresu leczenia gromadzone były prospektywnie w ramach badania IV fazy.

Włączone badania charakteryzują się umiarkowanie długim lub długim okresem obserwacji: każdy z porównywanych etapów obserwacji (nieleczenia i leczenia) trwał 1,5 roku w badaniu *Barros-Tizón 2012* i średnio ok. 4 lat w badaniu *Wencker 2001*.

Szczegółowe informacje na temat metodyki włączonych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Charakterystyka badań włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne *pre/post*.

	<i>Barros-Tizón 2012</i>	<i>Wencker 2001</i>
Schemat badawczy	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, z porównaniem okresów przed leczeniem z okresem leczenia w tej samej kohorcie pacjentów (<i>pre/post</i>)	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, z porównaniem okresów przed leczeniem z okresem leczenia w tej samej kohorcie pacjentów (<i>pre/post</i>)
Klasyfikacja AOTMiT	IVA	IVA
Ocena jakości w skali NICE	6/8	6/8
Źródło danych	Karty szpitalne pacjentów (przeglądane manualnie przez autorów badania)	Retrospektywnie połączono dane zgromadzone w okresie przed i po rozpoczęciu leczenia (dla tych samych pacjentów) z dwóch źródeł: <u>Okres przed rozpoczęciem leczenia</u> : prospektywnie prowadzona, centralna baza pacjentów z ciężkim AATD, nieleczonych AAT (WATL) <u>Okres leczenia</u> : baza danych prospektywnie prowadzona w ramach badania IV fazy (postmarketingowego; <i>Wencker 1998</i>)**
Liczba ośrodków (kraj, region)	Wieloośrodkowe (41 – Hiszpania)	Wieloośrodkowe (26 – Niemcy)
N	127	96
Okres objęty analizą [mies.r.]	Pacjenci włączeni do badania rozpoczynali leczenie AAT w okresie 06.1990–10.2008	bd.
Populacja	Ciężki AATD (genotyp PI*ZZ lub genotyp zawierający allel Z, allele rzadkie lub typu <i>null</i> , przy stężeniu AAT w surowicy < 11 μmol/l)	Ciężki AATD, ze stężeniem AAT w surowicy < 35% wartości prawidłowej, niezależnie od fenotypu
Produkty AAT stosowane w okresie leczenia	Prolastin (53,5%) lub Trypsone (46,5%)	Prolastin
Okres obserwacji (okres bez leczenia vs okres leczenia)	18 mies. vs 18 mies.; ogółem: 36 mies.	Min. 12 mies. vs min. 12 mies. (średnia: 47,5 vs 50,2 mies.); ogółem: 98,9 mies. (zakres: 24,9 – 196,3)
Sponsor	<i>Grifols</i>	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** z tego samego źródła wyselekcjonowano pacjentów do kohorty leczonej, uwzględnionej w obserwacyjnym badaniu z grupą referencyjną *Seersholm 1997* (badanie opisane w rozdziale 7), wyniki w badaniach *Wencker 2001* i *Seersholm 1997* pochodzą zatem uzyskane częściowo od tych samych chorych

Zgodnie z wynikami oceny jakości w skali NICE dla badań jednoramiennych analizowane badania charakteryzowały się akceptowalną wiarygodnością (6 punktów na 8 możliwych). Kluczowymi ograniczeniami obu badań był retrospektywny schemat badawczy oraz brak potwierdzenia konsekwentności rekrutacji chorych do badania w dostępnych publikacjach.

W badaniach *Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001* analizowano kohorty chorych o umiarkowanych liczebnościach, odpowiednio 127 i 96 osób. Należy jednak mieć na uwadze, że zastosowany schemat

badawczy, tj. intraindywidualne porównanie pomiarów powtórzonych w dwóch okresach czasowych, pozwala na uzyskanie wyższej mocy statystycznej w stosunku do porównań dwóch odrębnych grup pacjentów, w próbie o tej samej liczebności².

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące selekcji pacjentów do włączonych badań obserwacyjnych z wyjściowych populacji pacjentów szpitali, baz danych lub badań, z uwzględnieniem przyczyn dyskwalifikacji.

Tabela 74. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne *pre/post*.

Badanie	Informacje o utracie z obserwacji lub przerwaniu leczenia
<i>Barros-Tizón 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> Skriningowi pod kątem włączenia do badania poddano karty szpitalne 127 pacjentów, z których wszyscy spełnili kryteria włączenia. Żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji.
<i>Wencker 2001</i>	<ul style="list-style-type: none"> Kryterium dostępności danych dla danego pacjenta równocześnie w bazie z prospektywnego badania IV fazy (okres leczenia AAT) i w rejestrze WATL (okres przed rozpoczęciem leczenia AAT) spełniło 97 chorych (na 443 pacjentów w badaniu badania IV fazy i 442 pacjentów w rejestrze WATL; czyli 21,9% z obu wymienionych populacji). Obserwacje 10 pacjentów cenzorowano w momencie przeszczepienia płuca lub operacji zmniejszającej objętość płuc przebytych w okresie obserwacji; u 1 chorego spowodowało to skrócenie okresu obserwacji do < 1 roku, w związku z czym został wykluczony z analizy w badaniu (brak spełnienia kryterium ≥ 2 pomiarów FEV₁ wykonanych w odstępie co najmniej 1 roku w każdym z porównywanych okresów); ostatecznie w analizie uwzględniono pozostałych 96 chorych (21,7% chorych z wyjściowych baz danych; 99,0% chorych uwzględnionych jednocześnie w obu bazach).

Dane pozwalające określić odsetek chorych nieuwzględnionych w analizie wyników (względem wyjściowego zbioru chorych z ciężką AATD) podano w obu badaniach włączonych do analizy. W badaniu *Barros-Tizón 2012* uwzględniono wszystkich wyjściowo wytypowanych chorych z AATD (których karty poddano przeglądowi pod kątem kwalifikacji do badania). W badaniu *Wencker 2001* uwzględniono prawie wszystkich chorych (poza jednym pacjentem; 99% wyjściowej grupy), spełniających kluczowe kryterium dla przyjętego schematu badawczego, tj. dostępność danych z okresu przed leczeniem oraz z okresu terapii uzupełniającej.

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia zostały przedstawione w obu badaniach włączonych do analizy. Do każdego badania kwalifikowano osoby z rozpoznaniem ciężkiego niedoboru alfa-1 antytrypsyny, stwierdzanego na

² z uwagi na możliwość wyłączenia różnic indywidualnych z wariacji błędów (por. np. *Zieliński 2010*)

podstawie genotypu (*Barros-Tizón 2012*: genotyp ZZ) i/lub stężenia AAT w surowicy (*Barros-Tizón 2012*: $\leq 11 \mu\text{mol/l}$; *Wencker 2001*: <35% wartości prawidłowej).

Tylko w badaniu *Barros-Tizón 2012* uwzględniono kryterium wieku (pacjenci > 18 lat). Z kolei do badania *Wencker 2001*, z uwagi na kryteria włączenia do wyjściowej populacji badania prospektywnego IV fazy, kwalifikowano wyłącznie osoby aktualnie niepalące, z co najmniej umiarkowanie upośledzoną czynnością płuc (FEV1 < 65% wartości należnej) lub wykazujących jej szybką utratę (ubytek FEV1 o > 120 ml/rok); wykluczano natomiast pacjentów wykazujących nadwrażliwość na produkty krwiopochodne, z całkowitym niedoborem IgA lub z wywiadem w kierunku prawokomorowej niewydolności serca.

Pozostałe kryteria selekcji dotyczyły dostępności danych i wyników pomiarów, odpowiednio do celu i metodyki analiz statystycznych przyjętych w raportowanych badaniach. Szczegółowe zestawienie kryteriów selekcji chorych do omawianych badań zawiera tabela poniżej.

Tabela 75. Kryteria selekcji chorych stosowane w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne *pre/post*.

Badanie	Kryteria włączenia
<i>Barros-Tizón 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> • kobiety i mężczyźni > 18 roku życia; • rozpoznanie ciężkiego, wrodzonego AATD (genotyp PI*ZZ lub genotyp zawierający allel Z, allele rzadkie lub typu null, przy stężeniu AAT w surowicy < 11 μmol [50 mg/dl]); • nieprzerwane leczenie AAT produktami leczniczym Prolastin lub Trypsone przez ≥ 18 miesięcy przed włączeniem do badania; • dostępne karty pacjenta z okresu 18 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia AAT
<i>Wencker 2001</i>	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci włączeni uprzednio do prospektywnego badania postmarketingowego (IV fazy; <i>Wencker 1998</i>) na podstawie następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ ciężka postać AATD, ze stężeniem AAT w surowicy < 35% wartości prawidłowej, niezależnie od fenotypu; ○ FEV1 < 65% wartości należnej lub ubytek FEV1 o > 120 ml/rok; ○ osoby niepalące lub osoby, które zaprzestały palenia tytoniu w okresie ≥ 3 miesięcy przed włączeniem do badania; ○ z wykluczeniem osób wykazujących nadwrażliwość na produkty krwiopochodne, z całkowitym niedoborem IgA, kontynuujących palenie tytoniu lub z historią prawokomorowej niewydolności serca; • pacjenci włączeni do centralnej bazy danych pacjentów z ciężkim AATD, nieleczonych AAT (WATL); • dostępne ≥ 2 pomiary czynności płuc, wykonane w odstępie ≥ 1 roku przed rozpoczęciem leczenia AAT (dane pochodzące z bazy WATL) oraz po rozpoczęciu leczenia AAT (baza pacjentów włączonych do badania postmarketingowego).

8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizowanych badaniach obserwacyjnych typu *pre/post* łącznie ocenie poddano 223 chorych z rozpoznaniem ciężkiego AATD. Dla każdego z badań dostępna była wyjściowa charakterystyka kohort pod względem najważniejszych czynników demograficznych i klinicznych.

Obie analizowane kohorty charakteryzowały się przewagą mężczyzn (63 i 65%, odpowiednio w badaniach *Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001*) i znacznym udziałem byłych palaczy tytoniu (79% i 73%). Średnia wieku włączonych chorych była wyższa w badaniu *Barros-Tizón 2012* (51,7 lat vs 44,3 lata w badaniu *Wencker 2001*). U zdecydowanej większości pacjentów występował genotyp ZZ.

W publikacjach z włączonych badań nie podano jednoznacznych informacji dotyczących obecności rozedmy płuc/POChP u badanych pacjentów. Niemniej wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniach zostali zakwalifikowani przez lekarzy prowadzących do leczenia uzupełniającego zarejestrowanymi preparatami AAT w rzeczywistej praktyce klinicznej, co oznacza, że chorzy ci musieli wykazywać oznaki postępującej choroby płuc co najmniej w momencie rozpoczęcia okresu leczenia. Ponadto u pacjentów obserwowano cechy umiarkowanej lub ciężkiej obturacji (co świadczy o obecności rozedmy oraz stanowi oznakę postępującej choroby płuc) – wyjściowy odsetek wartości należytnej FEV₁ w kohorcie badania *Wencker 2001* wynosił średnio 41% w.n., a u większości (62,5%) chorych zawierał się w zakresie 30-65% w.n. W badaniu *Barros-Tizón 2012* u 59% pacjentów stwierdzono wystąpienie co najmniej jedno zaostření POChP przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego.

Charakterystykę badanych kohort, w odniesieniu do najczęściej raportowanych charakterystyk demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne *pre/post*.

Badanie	Populacja/ subpopulacja	N	Płeć męska (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Genotyp/ fenotyp (PI/Pi), n (%)	Palenie tytoniu**, n (%)	Średnia stężenia AAT w osoczu (SD) [mg/dl]	Średnia FEV ₁ (SD) % w.n. [%] [I]
<i>Barros-Tizón 2012</i>	Ogółem	127	80* (63,3%)	51,7 (9,1)	ZZ: 118/126 (93,6%) SZ: 1/126 (0,8%) Inny: 7/126 (5,6%)	P: 4/126 (3,2%) BP: 100/126 (79,4%) NP: 22/126 (17,4%)	22,4 (10,1)	bd. [^] 1,25 (0,50) [^]

Badanie	Populacja/ subpopulacja	N	Płeć męska (%)	Średnia wiek (SD) [lata]	Genotyp/ fenotyp (PI/PI), n (%)	Palenie tytoniu**, n (%)	Średnia stężenia AAT w osoczu (SD) [mg/dl]	Średnia FEV ₁ (SD) % w.n. [%] [l]
	≥ 1 zaostrenie choroby przed rozpoczęciem AAT	75 (59,1%) ^{‡‡}	49* (64,8%)	53,1 (9,4)	ZZ: 67/74 (90,5%) SZ: 1/74 (1,35%) Inny: 6/74 (8,1%)	P: 4/74 (5,4%) BP: 57/74 (77,0%) NP: 13/74 (17,6%)	23,2 (9,6)	bd. [^] 1,15 (0,38) [^]
<i>Wencker 2001</i>	Ogółem	96	62 (64,6%*) [‡]	44,3 (8,6) ^{^^}	ZZ: 85 (88,5%*) SZ: 8 (8,3%*) inny: 3 (3,1%*)	P: 14 (14,6%*) [†] BP: 70 (72,9%*) [†] NP: 12 (12,5%*)	bd.	41,0 (17,3) 1,43 (0,65)
	FEV ₁ 30-65% w.n.	60 (62,5%) ^{‡‡}	39 (65,0%*)	44,6 (8,8) ^{^^}	bd.	P: 9 (15,0%*) ^{††} BP: 42 (70,0%*) ^{††} NP: 9 (15,0%)	bd.	bd. bd. bd.

* obliczenia własne na podstawie dostępnych danych;

** P – osoby palące, BP – byli palacze, NP – osoby nigdy niepalące;

[^] średnia z okresu obserwacji w etapie przed rozpoczęciem leczenia AAT;

^{^^} wiek w dniu pierwszego pomiaru FEV₁;

[†] wśród byłych palaczy i osób palących średnia (SD) liczba paczko-lat wynosiła 20,2 (13,2);

^{††} wśród byłych palaczy i osób palących średnia (SD) liczba paczko-lat wynosiła 20,6 (14,2);

[‡] różnica pomiędzy odsetkiem mężczyzn i kobiet: p = 0,004;

^{‡‡} odsetek chorych uwzględnionych w danej subpopulacji w całej kohorcie badania

8.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich badaniach obserwacyjnych z grupą referencyjną włączonych do analizy pacjenci w okresach leczenia AAT otrzymywali dożylnie leczenie uzupełniające preparatami ludzkiej alfa-1 antytrypsyny w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. zgodnie z rejestracją i/lub zaleceniami lekarza prowadzącego. Pacjenci analizowani w badaniu *Wencker 2001* podlegali także protokołowi badania IV fazy typu *surveillance*, nakładającego na pacjentów i lekarzy wymóg przestrzegania zaleceń dawkowania zawartych w ChPL stosowanego produktu AAT (Prolastin), tj. schematu podawania dawki 60 mg/kg masy ciała co tydzień. W leczeniu kohorty analizowanej w badaniu *Barros-Tizón 2012* stosowany schemat leczenia uzupełniającego u większości pacjentów odbiegał od zalecanego – 76,4% pacjentów otrzymywało wlew AAT co 3, a 17,3% z nich – co 2 tygodnie, jednak średnia tygodniowa dawka AAT także w tym badaniu była zgodna z zalecaną (60,7 mg/kg; w badaniu *Wencker 2001* – 62,2 mg/kg).

W obu badaniach wyniki oceny poszczególnych parametrów klinicznych w okresie leczenia AAT porównywano z okresem nieleczenia, który poprzedzał rozpoczęcie leczenia uzupełniającego u pacjentów włączonych do badania. W badaniu *Barros-Tizón 2012* okres obserwacji w obu porównywanych okresach był jednakowy i taki sam dla każdego pacjenta (18 mies.). W badaniu *Wencker 2001* okresy te były

zróznicowane (dla faz leczenia/nieleczenia, jak i pomiędzy pacjentami) – w zależności od okresu rejestracji danych każdego pacjenta w źródłowych bazach danych (średnia: 50,2 [zakres: 12; 148,6] mies. vs 47,5 [zakres: 12,2; 148,3] mies., odpowiednio w okresie leczenia i nieleczenia).

Tabela 77. Opis interwencji stosowanej w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej oceniających efektywność kliniczną AAT.

Badanie	N	Faza badania	Schemat leczenia	Inne stosowane terapie				
Barros-Tizón 2012	127	Brak terapii AAT	Okres poprzedzający rozpoczęcie leczenia uzupełniającego AAT, trwający 18 mies.	W okresie przed rozpoczęciem leczenia AAT pacjenci najczęściej przyjmowali leki z grup stosowanych w chorobach układu oddechowego (207/303; 68,3%) – głównie leki rozszerzające oskrzela (162/303; 53,5%*) i sterydy doustne (32/303; 10,6%); a także antybiotyki systemowe (28/303; 9,2%).				
		Terapia AAT	<p>Leczenie uzupełniające AAT (produkt leczniczy Prolastin - 53,5% lub Trypsone - 46,5%), przez 18 miesięcy.</p> <p><u>Częstość wlewów:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>co tydz.†</th> <th>co 2 tyg.</th> <th>co 3 tyg.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8 (6,3%)</td> <td>22 (17,3%)</td> <td>97 (76,4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Średnia (SD) dawka AAT:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja ogółem (N = 127): 60,7 (3,8) mg/kg/tydz. ≥ 1 zaostrzenie przed rozpoczęciem leczenia (N = 75): 60,3 (3,3) mg/kg/tydz. 	co tydz.†	co 2 tyg.	co 3 tyg.	8 (6,3%)	22 (17,3%)
co tydz.†	co 2 tyg.	co 3 tyg.						
8 (6,3%)	22 (17,3%)	97 (76,4%)						
Wencker 2001	96	Brak terapii AAT	Okres poprzedzający rozpoczęcie leczenia uzupełniającego AAT, trwający min. 12 mies. (średnia [SD]: 47,5 mies.; zakres: 12,2; 148,3 mies.).	Nie opisano				
		Terapia AAT	Leczenie uzupełniające AAT (produkt leczniczy Prolastin), w zalecanej dawce 60 mg/kg/tydz.†† (średnia [SD]: 62,2 [9,3] mg/kg/tydz.), przez min. 12 mies. (średnia [SD]: 50,2 [30,2] mies.; zakres: 12; 148,6 mies.).					

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** szczegółowo porównanie zużycia leków w okresie leczenia AAT względem okresu nieleczenia przedstawiono w ramach analizy skuteczności (ocena zmian w zużyciu zasobów opieki zdrowotnej);

† zalecany schemat dawkowania AAT;

†† leczenie prowadzone w ramach badania IV fazy (*postmarketing surveillance study*), w którym wymagano przestrzegania stosowania leku Prolastin w dawce zgodnej z zaleceniami ChPL

Strukturę innych terapii stosowanych przez pacjentów w kohorcie leczonej i nieleczonej AAT opisano wyłącznie w pracy *Barros-Tizón 2012*. W okresie przed rozpoczęciem leczenia AAT pacjenci najczęściej

przyjmowali leki z grup stosowanych w chorobach układu oddechowego (liczba stosowanych leków: 207/303; 68,3%) – głównie leki rozszerzające oskrzela (162/303; 53,5%) i steroidy doustne (32/303; 10,6%); a także antybiotyki systemowe (28/303; 9,2%). Po rozpoczęciu leczenia AAT częstość stosowania dodatkowych leków była liczbowo niższa niż w okresie nieleczenia (262 vs 303; różnica NS), natomiast wyraźnemu, statystycznie istotnemu obniżeniu w stosunku do okresu nieleczenia uległo zużycie systemowych antybiotyków (13/187; 5,0% vs 28/303; 9,2%; $p < 0,05$). Szczegółowo porównanie zużycia leków w okresie leczenia AAT względem okresu nieleczenia w badaniu *Barros-Tizón 2012* przedstawiono w ramach analizy skuteczności.

8.4 Skuteczność kliniczna

W obu włączonych do analizy badaniach obserwacyjnych *pre/post* ocenie poddano zmiany w zakresie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) – w przeliczeniu na rok (Wencker 2001) lub w całym, 18-miesięcznym okresie trwania danej fazy badania (*Barros-Tizón 2012*); przy czym bardziej precyzyjną ocenę związku pomiędzy dynamiką zmian FEV1 a leczeniem uzupełniającym przeprowadzono w badaniu *Wencker 2001* (ponieważ był to główny i jedyny cel tego badania). Z kolei w badaniu *Barros-Tizón 2012*, odpowiednio do celu tej pracy, precyzyjnej i wszechstronnej analizie poddano wpływ leczenia AAT na zmiany w zakresie występowania zaostrzeń POChP (średniej liczby zaostrzeń, jak i odsetka chorych, u których dochodzi do zaostrzeń). Dodatkowo w badaniu *Barros-Tizón 2012* ocenie poddano potencjalny wpływ stosowania terapii AAT na inne (poza FEV1) parametry czynności płuc (w zakresie wartości średnich, jak i średnich ubytków) i parametry laboratoryjne (w zakresie wartości średnich); w ograniczonym zakresie raportowano także oszacowania odnoszące się do zużycia zasobów opieki medycznej (hospitalizacje i stosowanie innych terapii, głównie leków).

Zestawienie definicji punktów końcowych przyjętych w badaniach włączonych do analizy oraz danych dotyczących sposobu oceny i analizy statystycznej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne *pre/post*.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja, sposób oceny	Główne założenia analizy statystycznej
Zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)	<i>Barros-Tizón 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> Zaostrzenie POChP zdefiniowano jako pogorszenie wyjściowego (podstawowego) stanu zdrowia pacjenta, ze zmianami nasilenia duszności oraz kaszlu i/lub podstawowego odkrztuszania wykrzającego poza dzienną zmienność, wymagające optymalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> Pomiędzy okresem leczenia i nieleczenia AAT porównywano średnią liczbę zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta (główny punkt końcowy) oraz odsetki pacjentów, u których doszło do co najmniej 1 zaostrzenia; ponadto porównano odsetki pacjentów, u których doszło do zmniejszenia vs zwiększenia częstości zaostrzeń po rozpoczęciu leczenia suplementacyjnego.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja, sposób oceny	Główne założenia analizy statystycznej
		<p>leczenia wziewnego (w ramach terapii POChP) w celu osiągnięcia maksymalnego działania bronchodylatoryjnego i przeciwzapalnego.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena występowania zaostrzeń dokonywana była przez badacza, na podstawie danych z praktyki klinicznej (kart pacjentów). Wyróżniono 2 rodzaje zaostrzeń: ciężkie ang. (<i>severe</i>) – wymagające hospitalizacji oraz łagodnie/nie-ciężkie (ang. <i>mild/non-severe</i>) – pozostałe przypadki zaostrzeń, nie wymagające leczenia szpitalnego. Główny cel oceny w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> W celu oceny wpływu czynników zakłócających (związanych ze zmianami zachodzącymi w praktyce klinicznej i ze zmianą stanu pacjenta w czasie) przeprowadzono dodatkowo wieloczynnikową analizę regresji logistycznej (w populacji chorych bez zaostrzeń w okresie bez leczenia). Możliwe czynniki zakłócające do modelu wyselekcjonowano uprzednio na podstawie odrębnych testów statystycznych. Wybrane czynniki uwzględniono w modelu logistycznym uwzględniającym czynnik wewnątrzgrupowy w postaci leczenia. Zakłócenie wyniku predefiniowano jako zmianę ocenianego efektu leczenia (iloraz szans; OR) o >10%. Zaplanowano ocenę w całej populacji badania i w podgrupie chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP w 18-miesięcznym okresie przed rozpoczęciem leczenia.
		Ocena czynności płuc (parametry spirometryczne, transfer gazów)	
Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)	Wencker 2001	<ul style="list-style-type: none"> Oceniany punkt końcowy zdefiniowano jako roczny ubytek FEV1 (średnia ΔFEV1 w ml/rok). Główny (i jedyny) cel oceny w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Ubytek FEV1 analizowano w modelu efektów mieszanych, z uwzględnieniem czynnika leczenia (przed vs w trakcie terapii AAT) jako parametru stałego oraz indywidualnego czynnika losowego, tj. odchyłeń pomiarów FEV1 indywidualnych pacjentów od średniej w grupie (parametr losowy). Zaplanowano ocenę w całej populacji badania i w subpopulacjach wyróżnionych względem wyjściowego odsetka wartości należnej FEV1; analizowano również podgrupy pacjentów, w przypadku których doszło do znaczącej zmiany odsetka w.n. FEV1 (zmiany kategorii) pomiędzy pierwszym dostępnym pomiarem a rozpoczęciem leczenia AAT (ang. <i>rapid decliners</i>), w porównaniu do pacjentów z powolną utratą czynności płuc (ang. <i>slow decliners</i>).
	Barros-Tizón 2012	<ul style="list-style-type: none"> Ocenie poddano ubytek FEV1 w 18-miesięcznych okresach przed i po rozpoczęciu leczenia (średnia ΔFEV1 w ml/1,5 roku) oraz średnie wartości FEV1 w tych okresach. Dodatkowy cel badania. 	<ul style="list-style-type: none"> W odniesieniu do pobocznych celów badania (w tym oceny FEV1) nie stosowano kontroli ani analizy wpływu potencjalnych czynników zakłócających na wyniki porównania.
Inne parametry czynności płuc	Barros-Tizón 2012	<ul style="list-style-type: none"> Ocenie poddano następujące, dodatkowe parametry czynności płuc: natężoną pojemność życiową (FVC, z ang. <i>forced vital capacity</i>), stosunek wartości FEV₁ do FVC (FEV₁/FVC) oraz zdolność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla wyrażoną jako odsetek wartości należnej (%DL_{CO}). Dodatkowy cel badania. 	<ul style="list-style-type: none"> Porównywano średnie wartości wymienionych wskaźników z porównywanych okresów leczenia i nieleczenia oraz wielkości ubytku w zakresie każdego z tych parametrów w okresie leczenia i nieleczenia; wyniki przedstawiono jednak wyłącznie dla porównania średnich wartości wskaźników z porównywanych faz (bez uwzględnienia oceny różnic w dynamice zmian). W odniesieniu do pobocznych celów badania nie stosowano kontroli ani analizy wpływu potencjalnych czynników zakłócających na wyniki porównania.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja, sposób oceny	Główne założenia analizy statystycznej
Zużycie zasobów opieki medycznej			
Liczba dni hospitalizacji	<i>Barros-Tizón 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> Oceniano liczbę dni hospitalizacji oraz przyjęć na oddział intensywnej opieki medycznej. Dodatkowy cel badania. 	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźniki dotyczące hospitalizacji posłużyły autorem badania za podstawę szacowania kosztów opieki medycznej w okresie przed i po rozpoczęciu leczenia AAT, nie przeprowadzono natomiast statystycznego porównania ryzyka hospitalizacji w okresie leczenia względem okresu nieleczenia.
Liczba innych terapii stosowanych u pacjentów	<i>Barros-Tizón 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> Oszacowano zużycie leków i innych terapii (tlenoterapia) w okresie przed i po rozpoczęciu leczenia suplementacyjnego AAT. Oceny tego punktu końcowego nie ujęto w zakresie celów badania (wyniki porównania przedstawiono jako element wyjściowej charakterystyki pacjentów, dane pochodziły jednak z okresu obserwacji). 	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki przedstawiono jako łączne liczby poszczególnych rodzajów terapii, u wszystkich pacjentów, w analizowanym okresie czasu. Nie stosowano kontroli ani analizy wpływu potencjalnych czynników zakłócających na wyniki porównania.
Parametry laboratoryjne			
Stężenie alfa1-antytrypsyny (AAT) w surowicy	<i>Barros-Tizón 2012</i>	Ocenie poddano następujące parametry laboratoryjne: stężenie AAT w surowicy, saturację krwi tlenem, stężenie bilirubiny, aktywność aminotransferaz wątrobowych, stężenie glukozy, stężenie albumin, czas protrombinowy i wybrane parametry gazometrii krwi tętniczej (ciśnienie parcjalne tlenu i dwutlenku węgla oraz pH).	<ul style="list-style-type: none"> Porównywano średnie wartości wymienionych wskaźników z porównywanych okresów leczenia i nieleczenia (nie porównywano dynamiki zmian zachodzących w tych okresach). Nie stosowano kontroli ani analizy wpływu potencjalnych czynników zakłócających na wyniki porównania.
Inne parametry laboratoryjne	<i>Barros-Tizón 2012</i>		

W badaniu *Barros-Tizón 2012* przeprowadzono odrębną ocenę wpływu czynników zakłócających na wyniki oceny związku leczenia uzupełniającego z występowaniem zaostrzeń. Analizie poddano potencjalne czynniki zakłócające związane ze zmianami zachodzącymi w praktyce klinicznej i zmianami stanu pacjenta w czasie (które mogłyby wprowadzać dodatkowe zróżnicowanie pomiędzy pacjentami w porównywanych okresach przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia AAT), metodą wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej. Statystyczne metody kontroli czynników zakłócających w analizie wpływu terapii uzupełniającej na ubytek FEV1 zastosowano natomiast tylko w badaniu *Wencker 2001*, w dość ograniczonym zakresie (uwzględniono wyłącznie tzw. indywidualny czynnik losowy, tj. odchylenia pomiarów FEV1 indywidualnych pacjentów od średniej w grupie). Pozostałe punkty końcowe oceniano bez korekty lub oceny wpływu zmiennych zakłócających.

Do analizy własnej ekstrahowano wyniki uzyskane w całej (najszerzej zdefiniowanej) populacji badań oraz w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowych lub średnich wartości FEV1, wyrażonych w odsetku wartości należącej dla wieku, płci i wzrostu, a także względem częstości występowania zaostrzeń.

W tabelach z wynikami badań podkreśleniem wyróżniono podgrupy w największym stopniu odpowiadające kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, tj.: (1) wyznaczone wg odsetka wartości należnej FEV1 w zakresie 30–70% lub zbliżonym; (2) wyznaczone wg dużej dynamiki utraty FEV1, tj. rocznego spadku wartości FEV1 o ≥ 50 ml. Wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$) wyróżniono czcionką **bold**.

8.4.1 Zaostrzenie POChP

Oceny związku leczenia uzupełniającego AAT ze zmianą częstości zaostrzeń POChP dokonano w badaniu *Barros-Tizón 2012* – i był to główny cel tego badania. Ocena występowania zaostrzeń dokonywana była przez badacza, na podstawie danych z praktyki klinicznej (kart pacjentów).

Zaostrzenie POChP w badaniu *Barros-Tizón 2012* zdefiniowano jako pogorszenie wyjściowego (podstawowego) stanu zdrowia pacjenta, ze zmianami nasilenia duszności oraz kaszlu i/lub podstawowego odrzuczenia wykraczającego poza dzienną zmienność, wymagające optymalizacji leczenia wziewnego (w ramach terapii POChP) w celu osiągnięcia maksymalnego działania bronchodylatacyjnego i przeciwpalnego. Wyróżniono 2 rodzaje zaostrzeń: ciężkie ang. (*severe*) – wymagające hospitalizacji oraz łagodne/nie-ciężkie (ang. *mild/non-severe*) – pozostałe przypadki zaostrzeń, nie wymagające leczenia szpitalnego.

Pomiędzy okresem leczenia i nieleczenia AAT porównywano średnią liczbę zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta oraz odsetki pacjentów, u których doszło do co najmniej 1 zaostrzenia; ponadto porównano odsetki pacjentów, u których doszło do zmniejszenia vs zwiększenia częstości zaostrzeń po rozpoczęciu leczenia uzupełniającego. Wyniki uzyskane w populacji badania „ogółem” oraz w wyróżnionych przez badacza subpopulacjach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Zaostrzenia POChP; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne *pre/post* (*Barros-Tizón 2012*).

Populacja/analiza	N	Brak terapii AAT (18 mies.)	Terapia AAT (18 mies.)	Parametr różnicy (95% CI), p
Liczba zaostrzeń/pacjenta[^], średnia (SD)				
Ogółem	127	1,2 (1,6)	1,0 (2,2)	MD = -2,4 (95% CI: -5,6; -0,7) zaostrzenia na każdym 10 chorych; NNT = 2,8/rok; p < 0,01
Chorzy z ≥ 1 zaostrzeniem choroby przed rozpoczęciem leczenia AAT	75	2,0 (1,6)	1,4 (2,7)	MD = -6,3 (95% CI: -11,4; -1,2) zaostrzenia na każdym 10 chorych;

Populacja/analiza	N	Brak terapii AAT (18 mies.)	Terapia AAT (18 mies.)	Parametr różnicy (95% CI), p
NNT = 1,1/rok; p < 0,01				
Wystąpienie ≥ 1 zaostrzenia choroby, n (%)				
Ogółem	127	75* (59,1%)	56* (44,1%)	p < 0,005
Chorzy z ≥ 1 ciężkim zaostrzeniem choroby przed rozpoczęciem leczenia AAT	35	16* (46,7%)	19* (55,4%)	NS
Zmiana liczby zaostrzeń** po vs przed rozpoczęciem terapii, wg kategorii zaostrzenia, n (%)				
Ogółem	Zaostrzenia ↓	55* (43,7%)		p < 0,01
	Zaostrzenia ↑	27* (21,4%)		
Ogółem	Ciężkie zaostrzenia ↓	54* (42,9%)		p < 0,001
	Ciężkie zaostrzenia ↑	15* (12,0%)		
Chorzy z ≥ 1 zaostrzeniem choroby przed rozpoczęciem leczenia AAT	Ciężkie zaostrzenia ↓	32* (42,9%)		p < 0,001
	Ciężkie zaostrzenia ↑	11* (15,0%)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** ↓ - zmniejszenie liczby ocenianych zdarzeń, ↑ - zwiększenie liczby ocenianych zdarzeń;

^ pierwszorzędkowy punkt końcowy badania

Średnia liczba zaostrzeń choroby na 1 pacjenta w całej populacji badania *Barros-Tizón 2012* była istotnie statystycznie mniejsza w trakcie 18 miesięcy terapii AAT w porównaniu do tej liczby w 18-mies. okresie przed rozpoczęciem terapii, odpowiednio 1,0 vs 1,2, $p < 0,01$. Leczenie uzupełniające skutkowało zmniejszeniem częstości zaostrzeń średnio o 2,4 przypadku na każdych 10 chorych, MD = -2,4 (95% CI: -5,6; -0,7), zatem, aby uniknąć 1 zaostrzenia w ciągu roku terapii leczeniu należałoby poddać 3 chorych. Zmniejszeniu po rozpoczęciu terapii AAT uległa także liczba ciężkich zaostrzeń, zmiana ta nie była jednak istotna statystycznie (nie podano danych liczbowych). Także odsetek chorych, u których doszło do ≥ 1 zaostrzenia choroby był istotnie mniejszy w trakcie 18 miesięcy stosowania AAT niż podczas 18 miesięcy poprzedzających leczenie, odpowiednio 44,1% vs 59,1%, $p < 0,005$. W wyniku leczenia uzupełniającego u istotnie większego odsetka chorych odnotowano zmniejszenie liczby zaostrzeń, niż zwiększenie tej liczby względem okresu poprzedzającego terapię, odpowiednio 43,7% vs 21,4%; $p < 0,01$. Podobnie odsetek pacjentów, u których liczba ciężkich zaostrzeń po rozpoczęciu leczenia AAT uległa zmniejszeniu

względem okresu poprzedzającego leczenie był istotnie wyższy od odsetka pacjentów, u których doszło do zwiększenia liczby tych zdarzeń chorobowych, 42,9% vs 12,0%, $p < 0,001$.

W podgrupie chorych, którzy doświadczyli co najmniej 1 zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia AAT średnia liczba zaostrzeń w 18-miesięcznym okresie po i przed rozpoczęciem tej terapii wynosiła odpowiednio 1,4 vs 2,0, różnica była istotna statystycznie, $p < 0,01$. W wyniku podawania AAT częstość występowania zaostrzeń uległa zmniejszeniu średnio o 6,3 (95% CI: -11,4; -1,2) przypadku na każdych 10 pacjentów, co oznacza, iż aby uniknąć 1 przypadku zaostrzenia w ciągu roku, terapię należałoby zastosować u 2 chorych. Zmniejszeniu po rozpoczęciu terapii AAT uległa także liczba ciężkich zaostrzeń, zmiana ta nie była jednak istotna statystycznie (nie podano danych liczbowych). Z kolei odsetek pacjentów, u których liczba ciężkich zaostrzeń po rozpoczęciu leczenia AAT uległa zmniejszeniu względem okresu poprzedzającego leczenie był istotnie wyższy od odsetka pacjentów, u których doszło do zwiększenia liczby tych zdarzeń chorobowych, odpowiednio 42,9% vs 15,0%; $p < 0,001$.

Wyniki przeprowadzonej ponadto analizy czynnikowej wskazywały, że w okresie leczenia uzupełniającego przeprowadzono w analizowanej próbie pacjentów mniejszą liczbę ocen parametrów czynności płuc i badań laboratoryjnych, niż w okresie poprzedzającym to leczenie; wyniki analizy przeprowadzonej z vs bez imputacji brakujących wyników pomiarów wskazywały, że analizowany czynnik mógł spowodować niewielkie niedoszacowanie rzeczywistego wpływu AAT na częstość zaostrzeń. Obliczenia przeprowadzone przez autorów badania w modelu z imputowaniem brakujących danych sugerują, że okres nieleczenia AAT może być związany z ryzykiem wystąpienia zaostrzenia choroby wyższym o 1,4- do 4,2-razy, w porównaniu do okresu leczenia uzupełniającego, $p < 0,05$.

8.4.2 Ocena czynności płuc

8.4.2.1 Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV₁)

Wpływ terapii AAT na zmiany w zakresie wartości FEV₁ u chorych z ciężkim AATD oceniono w obu badaniach obserwacyjnych typu *pre/post* włączonych do analizy: *Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001*; przy czym tylko w badaniu *Wencker 2001* ocena tego parametru stanowiła zasadniczy cel badania. W badaniu *Wencker 2001* oceniany punkt końcowy zdefiniowano jako roczny ubytek FEV₁ (średnia Δ FEV₁ w ml/rok), a w badaniu *Barros-Tizón 2012* dynamikę spadku tego parametru wyrażono jako ubytek FEV₁ w całym okresie leczenia bądź nieleczenia, trwającym 18 mies. (średnia Δ FEV₁ w ml/1,5 roku). Wyniki badań uzyskane w najszerzej zdefiniowanych populacjach („ogółem”) oraz w subpopulacjach

wyróżnionych względem wyjściowej wartości FEV1 (odsetka wartości należnej) lub występowania zaostżeń w okresie nieleczenia, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Średnia zmiana wartości FEV1 w zdefiniowanym przedziale czasowym; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne *pre/post* (Barros-Tizón 2012, Wencker 2001).

Badanie	Okres obserwacji [mies.] (brak terapii vs terapia AAT)	Populacja/analiza	N	Średnia (SD)		MD (SD), p
				Brak terapii AAT	Terapia AAT	
Średnia zmiana FEV1 w przeliczeniu na rok [ml/rok]^^^						
	47,5 (28,1) vs 50,2 (30,2)^	Ogółem	96	-49,2 (60,8)	-34,3 (29,7)	14,9 (61,4), p = 0,019
	50,7 (34,3)^ vs 36,7 (23,3)^	< 30%	25	-15,3 (38,5)	-19,0 (18,0)	-3,7 (48,6), NS
	<u>44,3 (9,4)^</u> vs <u>51,9 (31,2)^</u>	Wyjściowa FEV1 (% w.n.)**				
		30–65%	<u>60</u>	<u>-49,3 (43,4)</u>	<u>-37,8 (25,0)</u>	<u>11,6 (48,8), p = 0,066</u>
	50,4 (8,9)^ vs 70,4 (27,1)^	> 65%	11	-122,5 (108,4)	-48,9 (54,9)	73,6 (107,0), p = 0,045
Wencker 2001		<u>Gwałtowny ubytek FEV1†</u>				
	50,4 (8,9)^ vs 70,4 (27,1)^	Dynamika ubytku FEV1 przed leczeniem, przy wyjściowym FEV1 > 65% w.n.	<u>7</u>	<u>-255,7 (70,4)</u>	<u>-52,7 (61,3)</u>	<u>203,0 (99,2), p = 0,001</u>
		<u>Powolny ubytek FEV1†</u>	4	15,9 (128,8)	-10,6 (66,0)	-26,4 (89,5), NS
Średnia zmiana FEV1 w okresie 18 mies. [ml/1,5 roku]						
Barros-Tizon 2012	18 vs 18	Ogółem	12–36	-100 (90)	-30 (30)	70*, p < 0,05
Średnia wartość FEV1 w okresie 18 mies. [ml]						
		Ogółem	68–117	1250 (500)*	1190 (470)*	-60* (bd.), p < 0,05
Barros-Tizon 2012	18 vs 18	Pacjenci z ≥1 zaostżeniem POChP przed rozpoczęciem leczenia AAT	45-72	1150 (380)*	1130 (400)*	-20* (bd.), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** pacjenci zostali pogrupowani wg wyniku pierwszego dostępnego pomiaru FEV1; w dodatkowej analizie, w której za podstawę grupowania pacjentów przyjęto wartość FEV1% w.n. przed rozpoczęciem leczenia istotną statystycznie różnicę pomiędzy okresem leczenia AAT względem okresu nieleczenia stwierdzono w podgrupie pacjentów z FEV1 < 30% w.n. (roczny ubytek FEV1 uległ zmniejszeniu z wartości -53,4 (45,3) ml/rok do -22,1 (16,0) ml/rok (p < 0,0001), a wyniki w dwóch pozostałych podgrupach nie były istotne statystycznie;

^ średnia (SD);

^^ w badaniu Wencker 2001 zmianę w FEV1 analizowano w modelu efektów mieszanych, z uwzględnieniem czynnika leczenia (przed vs w trakcie terapii AAT) jako parametru stałego oraz indywidualnego czynnika losowego, tj. odchyień pomiarów FEV1 indywidualnych pacjentów od średniej w grupie (parametr losowy); uwzględnione w tabeli wartości średnie (SD) rocznych zmian w FEV1 odnoszą się do wartości najlepszego liniowego nieobciążonego predyktora wartości rocznego ubytku FEV1 obliczonej dla każdego pacjenta we wspomnianym modelu;

† dodatkowa analiza podgrupy z wyjściowym FEV₁ >65% w.n., wg dynamiki spadku FEV₁ przed rozpoczęciem leczenia AAT, została przeprowadzona z uwagi na stwierdzoną różnicę wniosków co do istotności zmiany w ubytku FEV₁, w zależności od czasowego kryterium podziału na grupy, tj. wg pierwszego dostępnego pomiaru lub ostatniego pomiaru poprzedzającego rozpoczęcie leczenia AAT; podgrupę z gwałtownym ubytkiem FEV₁ (ang. *rapid decliners*) zdefiniowano jako pacjentów z FEV₁ >65% w.n. podczas pierwszej wizyty i <65% w.n. w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia FEV₁ w momencie rozpoczęcia leczenia w tej grupie chorych wynosiła 45,8% (SD: 12,0%) w.n.; pacjentów z FEV₁ >65% w.n. w całym okresie bez leczenia zaliczono do podgrupy z powolnym ubytkiem FEV₁ (ang. *slow decliners*)

W obu badaniach, w których porównywano ubytek FEV₁ w okresie przed i po rozpoczęciu stosowania AAT, wykazano istotny statystycznie wpływ terapii uzupełniającej na ograniczanie ubytku wartości FEV₁ – średnia zmiana wartości tego parametru w trakcie stosowania AAT wynosiła w porównaniu do okresu poprzedzającego rozpoczęcie leczenia uzupełniającego wynosiła, odpowiednio, -30 ml/1,5 roku vs -100 ml/1,5 roku (MD = 70 ml/1,5 roku; p < 0,05) w badaniu *Barros-Tizón 2012* oraz -34,3 ml/rok vs -49,2 ml/rok (MD = 14,9 ml/rok; p = 0,019) w badaniu *Wencker 2001*.

Analizę podgrup wyróżnionych względem wyjściowej wartości FEV₁ odsetka wartości należnej FEV₁ przeprowadzono w badaniu *Wencker 2001*. W podgrupie chorych w największym stopniu odpowiadających kryteriom programu lekowego (z wyjściową %FEV₁ 30-65%), roczny ubytek wartości FEV₁ wynosił średnio -37,8 ml i -49,3 ml, odpowiednio w trakcie i przed rozpoczęciem stosowania AAT; różnica zmian wskazywała na występowanie efektu klinicznego terapii uzupełniającej, ale wyniki w tej mniejszej podgrupie nie przekroczyły progu istotności statystycznej; MD = 11,6 (SD: 48,8) ml/rok, p = 0,066. Natomiast istotny efekt leczenia AAT odnotowano w podgrupie pacjentów z wyjściową FEV₁ > 65% w.n., MD = 73,6 (SD: 107,0) ml/rok, p = 0,045. W toku dalszej eksploracji tego efektu stwierdzono, że za istotną korzyść z leczenia AAT w podgrupie chorych z wyjściową FEV₁ > 65% w.n. odpowiada bardzo duże spowolnienie ubytku FEV₁ uzyskiwane przez pacjentów, u których dochodziło do gwałtownego pogarszania się czynności płuc w okresie przed rozpoczęciem leczenia (tzw. *rapid decliners*). Do wspomnianej grupy zaliczono pacjentów z FEV₁ > 65% w.n. podczas pierwszej wizyty (rozpoczynającej obserwację w okresie bez leczenia uzupełniającego) i z FEV₁ < 65% w.n. w momencie rozpoczęcia leczenia AAT. Średnia wartość FEV₁ w momencie rozpoczęcia leczenia w tej grupie chorych wynosiła 45,8% (SD: 12,0%) w.n., a średni roczny spadek FEV₁ w okresie bez leczenia AAT – 255,7 ml/rok, jest to zatem grupa odpowiadająca innemu kryterium kwalifikacji do wnioskowanego programu, w postaci postępującego charakteru choroby, udokumentowanemu m.in. poprzez roczny spadek wartości FEV₁ ≥ 50 ml. W okresie leczenia AAT ubytek FEV₁ został zredukowany do wartości średnio 52,7 ml/rok, tj. o przeciętnie 203,0 ml/rok (MD) w porównaniu do średniej z okresu nieleczenia, p = 0,001.

Ponadto w badaniu *Barros-Tizón 2012* dokonywano porównania średnich wartości FEV₁ w okresie bez leczenia i w okresie leczenia AAT, w całej badanej populacji chorych, jak i w podgrupie pacjentów, u których doszło do ≥1 zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego – bez uwzględnienia

dynamiki utraty czynności płuc. Uzyskane wyniki wskazują na spadek wartości FEV1 w toku całego badania, tj. w ciągu 3 lat (średnia wartość FEV1 z całego okresu leczenia była niższa, niż średnia z okresu poprzedzającego rozpoczęcie leczenia), a w populacji „ogółem” oceniana różnica była statystycznie istotna; MD = -60 ml, $p < 0,05$.

8.4.2.2 Inne parametry czynności płuc

W badaniu *Barros-Tizón 2012* dokonano oceny wpływu terapii AAT na zmiany w zakresie innych (poza FEV1) parametrów czynności układu oddechowego: natężonej pojemności życiowej (FVC, z ang. *forced vital capacity*), stosunku wartości FEV₁ do FVC (FEV₁/FVC) oraz zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla wyrażonej jako odsetek wartości należnej (%DL_{CO}, z ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*). W badaniu porównywano średnie wartości wymienionych wskaźników z porównywanych okresów leczenia i nieleczenia oraz wielkości ubytku w zakresie każdego z tych parametrów w okresie leczenia i nieleczenia; wyniki przedstawiono jednak wyłącznie dla porównania średnich wartości wskaźników z porównywanych faz (bez uwzględnienia oceny różnic w dynamice zmian). Wyniki dostępne w publikacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 81. Inne parametry czynności płuc, ocenione w badaniach obserwacyjnych; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne *pre/post* (*Barros-Tizón 2012*).

Parametr	N	Okres obserwacji [mies.] (brak terapii vs terapia AAT)	Średnia (SD)		MD (SD), p
			Brak terapii AAT (18 mies.)	Terapia AAT (18 mies.)	
Populacja ogółem					
FVC [l]	68-117	18 vs 18	2,72 (1,10)	2,74 (1,10)	0,02* (bd.), NS
FEV ₁ /FVC [%]	68-117	18 vs 18	46,0 (13,4)	44,5 (13,7)	-1,5* (bd.), NS
DL _{CO} [%]	68-117	18 vs 18	69,1 (69,2)	58,9 (26,3)	-10,2* (bd.), NS
Chorzy z co najmniej 1 zaostrzeniem choroby przed rozpoczęciem leczenia AAT					
FVC [l]	45-72	18 vs 18	2,57 (0,94)	2,71 (1,00)	0,14* (bd.), NS
FEV ₁ /FVC [%]	45-72	18 vs 18	45,2 (13,3)	42,2 (13,0)	-3,00* (bd.), p < 0,005
DL _{CO} [%]	45-72	18 vs 18	56,2 (18,6)	53,9 (17,9)	-2,3 (b.d.), NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych

W większości przeprowadzonych porównań średnie wartości rozpatrywanych parametrów były niższe w okresie 18 miesięcy terapii AAT w porównaniu do średnich z takiego samego okresu przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego, zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupie pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem choroby przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego. Istotność statystyczną osiągnął ubytek

średniej wartości wskaźnika FEV₁/FVC w podgrupie pacjentów z ≥ 1 zaostrzeniem choroby przed rozpoczęciem leczenia AAT – średnio z 45,2% w.n. przed rozpoczęciem leczenia do 42,2% w.n. po rozpoczęciu terapii; p < 0,005. Autorzy badania wskazują, że obserwowane spadki parametrów czynnościowych układu oddechowego były zbliżone, po dopasowaniu wieku, płci, wzrostu i wagi, do notowanych w populacji zdrowych osób w tym samym okresie czasu (w Hiszpanii – gdzie przeprowadzono cytowane badanie); w publikacji nie podano jednak liczbowych wyników wspomnianego porównania.

W publikacji nie podano także wyników porównania wielkości ubytku poszczególnych parametrów czynności płuc w okresie leczenia w porównaniu do okresu nieleczenia, poza analizą ubytków FEV₁, przedstawioną w rozdz. 8.4.1. Z publikacji wynika, że takie analizy zostały przeprowadzone; wynik podano tylko dla wartości FEV₁, z czego można wnioskować, że różnice średnich ubytków pozostałych parametrów czynności płuc pomiędzy okresami leczenia i nieleczenia nie były statystycznie istotne.

8.4.3 Zużycie zasobów opieki medycznej

8.4.3.1 Liczba dni hospitalizacji

Ocenę przeciętnej liczby dni hospitalizacji w okresie przed rozpoczęciem (18 mies.) oraz po rozpoczęciu terapii AAT (18 mies.) podjęto w badaniu *Barros-Tizón 2012*. Wskaźniki te posłużyły autorom badania za podstawę szacowania kosztów opieki medycznej w okresie przed i po rozpoczęciu leczenia AAT, nie przeprowadzono natomiast statystycznego porównania ryzyka hospitalizacji w okresie leczenia względem okresu nieleczenia.

W populacji „ogółem” badania *Barros-Tizón 2012* średnia liczba dni hospitalizacji wyniosła 3,9 w okresie przed rozpoczęciem leczenia AAT i 3,0 – w okresie prowadzenia terapii uzupełniającej. W subpopulacji chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego, liczby te wynosiły, odpowiednio, 6,7 i 4,6 dni. W okresie obserwacji badania nie odnotowano natomiast żadnego przypadku przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej.

8.4.3.2 Liczba innych terapii stosowanych u pacjentów

Zużycie leków i innych terapii w okresie przed i po rozpoczęciu leczenia uzupełniającego AAT porównano w badaniu *Barros-Tizón 2012*. Wyniki przedstawiono jako łączne liczby poszczególnych rodzajów terapii, u wszystkich pacjentów, w analizowanym okresie czasu. Dostępne dane i wyniki porównania okresu leczenia i nieleczenia AAT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Liczba innych terapii stosowanych u pacjentów; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne pre/post (Barros-Tizón 2012).

Rodzaj leczenia	N	Liczba innych terapii, n (%) [†]		Różnica*, p
		Brak terapii AAT (18 mies.)	Terapia AAT (18 mies.)	
Łącznie		303	262	-41, NS
Terapie stosowane w leczeniu chorób dróg oddechowych		207 (68,3%)	187 (71,4%*)	-20, NS
• leki rozszerzające oskrzela		162 (53,5%*)	147 (56,1%*)	-15, NS
• doustne sterydy		32 (10,6%*)	28 (10,7%*)	-4, NS
• leki mukolityczne		6 (2%*)	5 (1,9%*)	-1, NS
• tlen		4 (1,3%*)	3 (1,1%*)	-1, NS
• inne		3 (1%*)	4 (1,5%*)	1, NS
Antybiotyki systemowe	127	28 (9,2%)	13 (5,0%*)	-15, p < 0,05
Terapie stosowane w leczeniu chorób układu krążenia		16 (5,3%*)	15 (5,7%*)	-1, NS
Systemowe leczenie hormonalne		17 (5,6%*)	11 (4,2%*)	-6, NS
Terapie stosowane w leczeniu układu pokarmowego i chorób metabolicznych		10 (3,3%*)	11 (4,2%*)	1, NS
Terapie stosowane w leczeniu chorób układu nerwowego		8 (2,6%*)	8 (3,1%*)	0, NS
Terapie stosowane w leczeniu chorób układu mięśniowo-szkieletowego		4 (1,3%*)	5 (1,9%*)	1, NS
Inne		13 (4,3%*)	12 (4,6%*)	-1, NS

[†] podano łączną liczbę stosowanych terapii u wszystkich pacjentów w analizowanym okresie (leczenia/nieleczenia); odsetki w tabeli oznaczają udział danego rodzaju terapii w całkowitej liczbie terapii w danym okresie

W okresie przed rozpoczęciem leczenia AAT pacjenci najczęściej przyjmowali leki z grup stosowanych w chorobach układu oddechowego (207/303; 68,3%) – głównie leki rozszerzające oskrzela (162/303; 53,5%) i sterydy doustne (32/303; 10,6%); a także antybiotyki systemowe (28/303; 9,2%).

Po rozpoczęciu leczenia AAT częstość stosowania dodatkowych leków była liczbowo niższa niż w okresie nieleczenia (ogółem 262 vs 303), różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. W porównaniach pomiędzy okresem leczenia, względem okresu poprzedzającego leczenie uzupełniające AAT, stwierdzono statystycznie istotne ograniczenie liczby terapii antybiotykami stosowanymi systemowo; odpowiednio 13 vs 28; p < 0,05.

8.4.4 Parametry laboratoryjne

8.4.4.1 Stężenie AAT w surowicy

Dane dotyczące średnich stężeń AAT w surowicy pacjentów przed i po rozpoczęciu leczenia AAT zaprezentowano w publikacji z badania *Barros-Tizón 2012*. Wyniki dostępne w publikacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Stężenie AAT w surowicy; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne *pre/post* (*Barros-Tizón 2012*).

Populacja/subpopulacja	N	Średnia (SD) [mg/dl]		MD (SD), p
		Brak terapii AAT (18 mies.)	Terapia AAT (18 mies.)	
Populacja ogółem	127	22,4 (10,1)	60,5 (52,5)	38,1* (bd.), p < 0,001
Chorzy z ≥ 1 zaostrzeniem choroby przed rozpoczęciem leczenia	75	23,2 (9,6)	61,1 (57,1)	37,9* (bd.), p < 0,001

Terapia suplementacyjna spowodowała istotny statystycznie wzrost AAT w surowicy pacjentów, zarówno w całej populacji badania, jak i w podgrupie chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia; średnie stężenia AAT po vs przed rozpoczęciem leczenia w wymienionych grupach wyniosły, odpowiednio, 60,5 mg/dl vs 22,4 mg/dl (MD = 38,1 mg/dl; p < 0,001) oraz 61,1 vs 23,2 mg/dl (MD = 37,9 mg/dl; p < 0,001).

8.4.4.2 Inne parametry laboratoryjne

W badaniu *Barros-Tizón 2012* dokonano także oceny wpływu terapii AAT na zmiany w zakresie innych (poza stężeniem AAT w osoczu) parametrów laboratoryjnych: saturacji krwi tlenem, stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferaz wątrobowych, stężenia glukozy, albumin, czasu protrombinowego, wybranych parametrów gazometrii krwi tętniczej (ciśnienia parcjalnego tlenu i dwutlenku węgla oraz pH). Wyniki liczbowe podano tylko dla oceny ciśnienia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej (pO_2), wyłącznie dla porównania średnich wartości wskaźników z porównywanych faz (bez uwzględnienia oceny różnic w dynamice zmian). Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 84. Inne parametry laboratoryjne: ciśnienie parcjalne tlenu; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne *pre/post* (Barros-Tizón 2012).

Populacja/subpopulacja	N	Średnia (SD) [mmHg]		MD (SD), p
		Brak terapii AAT (18 mies.)	Terapia AAT (18 mies.)	
Populacja ogółem	127	68,7 (12,7)	65,6 (8,5)	-3,1* (bd.), p < 0,01
Chorzy z ≥ 1 zaostrzeniem choroby przed rozpoczęciem leczenia	75	67,6 (14,4)	65,2 (7,4)	-2,4* (bd.), p < 0,01

Jak podają autorzy badania, nie stwierdzono różnic pomiędzy średnimi wartościami większości ocenianych parametrów laboratoryjnych w okresie leczenia AAT, względem okresu poprzedzającego leczenie. Tylko w przypadku pO_2 obserwowano niewielki, lecz statystycznie istotny spadek średnich wartości w czasie trwania badania. W populacji ogółem w okresie 18 miesięcy przed rozpoczęciem terapii AAT średnia wartość pO_2 wynosiła 68,7 mmHg, a w trakcie 18 miesięcy stosowania AAT była równa 65,5 mmHg, różnica średnich była istotna statystycznie (MD = -3,1 mmHg; $p < 0,01$). W podgrupie pacjentów ≥ 1 zaostrzeniem choroby przed rozpoczęciem terapii, wartości te wynosiły, odpowiednio, 67,6 i 65,2 mmHg (MD = -2,4 mmHg; $p < 0,01$). W badaniu nie porównywano dynamiki spadku wartości pO_2 w okresach leczenia i nieleczenia AAT.

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Opracowano na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Respreeza z 28 lipca 2021 roku (*ChPL Respreeza 2021*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas leczenia obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne. W najcięższych przypadkach reakcje alergiczne mogą rozwinąć się do ciężkich reakcji anafilaktycznych, nawet jeśli podczas poprzedniego podania u pacjenta nie wystąpiły objawy nadwrażliwości.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zebrane z sześciu badań klinicznych obejmujących 221 pacjentów oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu przedstawione są w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i poziomu preferowanych terminów (PT). Częstość występowania na pacjenta (na podstawie sześciu miesięcy ekspozycji w badaniach klinicznych) określono zgodnie z następującą konwencją: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Częstość działań niepożądanych występujących w okresie po wprowadzeniu do obrotu może być określona jedynie jako „nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 85. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu Respreeza do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	-	Ból węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Reakcje nadwrażliwości (w tym częstoskurcz, niedociśnienie, splątanie, omdlenie,	Reakcje anafilaktyczne	-

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbýt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana
		zmniejszenie zużycia tlenu i obrzęk gardła)		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Parestezje	Niedoczulica	-
Zaburzenia oka	-	-	-	Obrzęk oka
Zaburzenia naczyniowe	-	Uderzenia gorąca	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	-	-	Obrzęk warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Pokrzywka, wysypka (w tym złuszczająca i uogólniona)	Nadmierna potliwość, świąd	Obrzęk twarzy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Oslabienie, reakcje w miejscu infuzji (w tym krwiak w miejscu infuzji)	Ból w klatce piersiowej, dreszcze, gorączka	-

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Respreeza u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bavencio, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) odnaleziono jedynie podsumowanie ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Respreeza® (na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego), w którym stwierdzono, że najczęściej obserwowanymi (u 1 na 10 osób) zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii były: zawroty głowy, bóle głowy, duszność oraz nudności. W trakcie leczenia obserwowano również reakcje alergiczne, w tym również reakcje o poważnym nasileniu (ang. *severe*). Zaznaczono, że z uwagi na możliwość wystąpienia takich reakcji, preparat Respreeza® nie może być podawany pacjentom z niedoborem IgA, a także u pacjentów z obecnymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko lekowi, gdyż u takich chorych istnieje zwiększone ryzyko pojawienia się reakcji alergicznych. Nie odnaleziono informacji o sygnałach bezpieczeństwa dla preparatu Respreeza w sprawozdaniach komisji PRAC (EMA 2021).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) również jedyne informacje odnośnie bezpieczeństwa ocenianego preparatu (zarejestrowanego w USA pod nazwą Zemaira®) odnaleziono jedynie w opublikowanej ulotce dla pacjenta (ang. *package insert*). W ulotce zamieszczono ogólne ostrzeżenie o możliwości obecności zakaźnych patogenów w produkcie, jako osoczo pochodnym preparacie. Stwierdzono, że administracja produktu Zemaira® była ogólnie dobrze tolerowana, a najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi uznanymi za związane z leczeniem były: astenia, ból w miejscu podania, zawroty głowy,

bóle głowy, parestezje oraz świąd. Każde z tych zdarzeń obserwowano u 1/89 (1%) pacjentów. Zaznaczono, że obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny charakter (FDA 2021).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 90 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu Respreeza® (dane do 20 listopada 2021 r.). Do najczęstszych (przedstawiono 5 najczęstszych kategorii) należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 45; 50,0%), zaburzenia układu nerwowego (n = 27; 30,0%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 23; 25,6%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 21; 23,3%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 13; 14,4%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych dla substancji czynnej leku – alfa-1 antytrypsyny. Odnotowano zdarzenia u łącznie 5894 osób. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2309; 39,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1499; 25,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1420; 24,1%), zaburzenia układu nerwowego (n = 1150; 19,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 810; 13,7%) (*VigiAccess 2021*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* poszukiwano zdarzeń niepożądanych dla preparatu Zemaira (nazwa stosowana na amerykańskim rynku) i odnotowano łącznie 2216 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 1381 (64,1%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 176 (8,3%) zgonów (stan na dzień 30 września 2021). Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu preparatu Zemaira®, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 765; 34,5%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 720; 32,5%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 591; 26,7%), zaburzenia układu nerwowego (n = 314; 14,2%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 220; 9,9%) (*FDA 2021a*).

Przedstawioną powyżej ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono 24 listopada 2021 roku.

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających preparaty inhibitorów alfa-1 antytrypsyny podawanych dożylnie, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „alpha-1 proteinase inhibitor OR alpha-1 antitrypsin”. Wyszukiwanie przeprowadzono 24 listopada 2021 r. i otrzymano 223 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 17 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy (w tym również te określane w bazie *clinicaltrials.gov* jako wczesne badania I fazy) oraz wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Uwzględniono badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów inhibitorów alfa-1 antytrypsyny podawanych dożylnie w ramach terapii uzupełniającej wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny u dorosłych chorych. Poszukiwano zarówno badań RCT, jak również prób bez randomizacji, bez względu na obecność grupy kontrolnej.

Ostatecznie uwzględniono 7 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Badania w toku oceniające preparaty alfa-1 antytrypsyny w terapii uzupełniającej u pacjentów z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02870309	Phase I/II Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Alpha-1 MP in Patients With Alpha1-Antitrypsin Deficiency (badanie GTI1401)	Metodyka: wieloośrodkowo badanie bez randomizacji, jednoramienne, fazy I/II Cel: ocena bezpieczeństwa oraz farmakokinetyki stosowania preparatu inhibitora alfa-1 antytrypsyny (Prolastin-C) w populacji japońskiej	Rozpoczęcie: styczeń 2016 r. Zakończenie: marzec 2017 Liczba uczestników: 4 Sponsor: Grifols Therapeutics LLC, Grifols Japan K.K. Status: badanie opisane jako zakończone, nie podano informacji o publikacji wyników

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT02870348	A Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Long-term Safety of Weekly Intravenous Infusions of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) in Japanese Subjects With Alpha1 Antitrypsin Deficiency (badanie GTI1401-OLE)	Metodyka: faza wydłużona (OLE) do badania GTI401 (NCT02870309)- jednoramienna próba obserwacyjna bez zaślepienia Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowania preparatu inhibitora alfa-1 antytrypsyny (Prolastin-C) w populacji japońskiej	Rozpoczęcie: październik 2016 r. Zakończenie: styczeń 2020 Liczba uczestników: 4 Sponsor: Grifols Therapeutics LLC, Grifols Japan K.K. Status: badanie aktywne, obecnie rekrutacja nie jest prowadzona
NCT02525861	A phase 3/4 study to evaluate the safety, immunogenicity, and effects on the alpha1-proteinase inhibitor (A1PI) levels in epithelial lining fluid following GLASSIA therapy in A1PI-deficient subjects	Metodyka: wieloośrodkowe badanie RCT fazy III/IV, w układzie równoległym z zaślepieniem Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania produktu GLASSIA oraz ocena wpływu terapii uzupełniającej tym produktem na stężenie alfa-1 antytrypsyny, a także na wyniki oceny różnych biomarkerów podczas terapii	Rozpoczęcie: 21 kwietnia 2016 r. Zakończenie: 31 lipca 2020 Liczba uczestników: 34 Sponsor: Baxalta (Shire) Status: badanie aktywne, obecnie rekrutacja nie jest prowadzona
NCT01983241 EudraCT: 2013-001870-38	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Two Dose Regimens (60 mg/kg and 120 mg/kg) of Weekly Intravenous Alpha1 Proteinase Inhibitor (Human) in Subjects With Pulmonary Emphysema Due to Alpha1 Antitrypsin Deficiency (badanie SPARTA)	Metodyka: wieloośrodkowe badanie RCT, w układzie równoległym z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo Cel: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania dwóch różnych dawek (60 i 120 mg/kg) preparatu alfa-1 antytrypsyny (Prolastin-C) w populacji z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny	Rozpoczęcie: listopad 2013 r. Zakończenie: listopad 2023 Liczba uczestników: 339 Sponsor: Grifols Therapeutics LLC Status: aktualnie prowadzona jest rekrutacja do badania
NCT02796937 EudraCT: 2015-004110-23	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Long-term Safety of Weekly Intravenous Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human), Modified Process 60 mg/kg in Subjects With Pulmonary Emphysema Due to Alpha1-Antitrypsin Deficiency (badanie SPARTA-OLE)	Metodyka: faza wydłużona (OLE) do badania SPARTAN (NCT01983241)- jednoramienna próba obserwacyjna bez zaślepienia Cel: długoterminowa (2 lata) ocena bezpieczeństwa stosowania preparatu inhibitora alfa-1 antytrypsyny (Prolastin-C) w populacji chorych uczestniczących w badaniu SPARTAN	Rozpoczęcie: lipiec 2016 r. Zakończenie: grudzień 2025 Liczba uczestników: 250 Sponsor: Grifols Therapeutics LLC Status: aktualnie prowadzona jest rekrutacja
NCT04262284	Respreeza® Self-administration and Learning Program (AmAREtTI Study- Auto-Administration de Respreeza® et Programme d'apprentissage)	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena możliwości samodzielnego podawania preparatu Respreeza w warunkach domowych	Rozpoczęcie: 18 października 2019 Zakończenie: grudzień 2022 Liczba uczestników: 60

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
			<p>Sponsor: CSL Behring</p> <p>Status: aktualnie prowadzona jest rekrutacja</p>
NCT01676688	<p>Safety Study of Alfalastin (Human Alpha-1 Antitrypsin, 33.33 mg/ml) Administered at Home to Patients Suffering From Severe Forms of Primary Deficiency in Alpha-1 Antitrypsin, Phenotype PIZZ or PISZ, With Pulmonary Emphysema.</p>	<p>Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>Cel: ocena możliwości samodzielnego podawania preparatu Alfalastin w warunkach domowych</p>	<p>Rozpoczęcie: styczeń 2012</p> <p>Zakończenie: październik 2012</p> <p>Liczba uczestników: 17</p> <p>Sponsor: Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies</p> <p>Status: zakończone, nie opublikowano wyników</p>

12 Wyniki

Odnaleziono 10 przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną podtrzymującego leczenia ludzką osoczopochodną alfa-1 antytrypsyną w leczeniu uzupełniającym ciężki niedobór tej serpiny: *Brantly 2019, Casas 2015, Chapman 2009, Chen 2007, Chukowry 2019, Edgar 2017, Gøtzsche 2016, Heresi 2008, Kaplan 2010, Kueppers 2011* oraz *Marciniuk 2012*. Potwierdziły one poprawność przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, a także wnioski płynące z przeprowadzonej analizy klinicznej.

Ludzka alfa₁-antytrypsyna vs placebo – badania z randomizacją

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano 3 badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo ludzkiej alfa₁-antytrypsyny (AAT) w porównaniu do placebo w populacji chorych z ciężkim niedoborem tego inhibitora proteinaz serynowych. Produkt Respreeza® (Zemaira) oceniano w badaniu *RAPID* (publikacja *Chapman 2015* oraz 2 doniesienia konferencyjne *Ficker 2019* i *Chapman 2019*) wraz z jego fazą wydłużoną (łącznie 4 lata) – *RAPID-OLE* (publikacja *McElvaney 2017*). Ponieważ jednostka chorobowa należy do grona rzadkich, a przyspieszona progresja utraty tkanki płucnej jest dyskretna i obejmuje okres całego życia, oceny efektywności klinicznej nie ograniczono jedynie do konkretnego produktu osoczopochodnego, ale rozszerzono na wszystkie dostępne preparaty ludzkiej alfa₁-antytrypsyny, by maksymalnie wykorzystać wszystkie dostępne dowody kliniczne. W pozostałych dwóch próbach RCT podawano inne produkty ludzkiej AAT – Prolastin® (*EXACTLE*, publikacje *Dirksen 2009* i *Parr 2009*) i Alfastin® (*Dirksen 1999*). Dodatkowo uwzględniono publikacje prezentujące poszerzone wyniki oceny bezpieczeństwa dla alternatywnego dawkowania leku w badaniu *RAPID/RAPID-OLE* (publikacja *Greulich 2018*) oraz publikację prezentującą wyniki łącznej analizy pierwotnych danych z badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE* – *Stockley 2010*. Próby *RAPID* i *EXACTLE* były badaniami z podwójnym zaślepieniem, o bardzo wysokiej jakości (maksymalne 5 punktów w skali Jadad), natomiast badanie *Dirksen 1999* oceniono na 4 punkty (odjęto 1 punkt ze względu na brak szczegółowego opisu zaślepienia). W badaniach ogółem oceniano łącznie 313 chorych z ciężkim niedoborem AAT, najwięcej w badaniu *RAPID* – 180 chorych. Charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami uwzględnionymi w analizowanych badaniach.

Skuteczność kliniczna

Progresja rozedmy płuc w pomiarze gęstości tkanki płucnej w TK (densytometria płuc). W pomiarze TLC/FRC (główny punkt końcowy w badaniu *RAPID*, które oceniało preparat Respreeza) różnice w rocznej utracie gęstości płuc nie osiągnęły progu znaczenia statystycznego: -1,50 g/l w grupie AAT vs -2,12 g/l w grupie PBO, MD = 0,62 g/l (95% CI: -0,02; 1,26), p = 0,06. Natomiast pomiar gęstości wykonany w pomiarze TLC wskazywał na istotnie mniejszą roczną utratę gęstości tkanki płuc w grupie AAT w porównaniu do PBO, odpowiednio -1,45 g/l vs -2,19 g/l, MD = 0,74 g/l (95% CI: 0,06; 1,42), p = 0,03. W pozostałych badaniach (oceniających preparaty Prolastin lub Alfalastin) nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy grupami AAT oraz PBO w średniorocznej utracie gęstości tkanki płuc. Przeprowadzone metaanalizy wskazywały natomiast na istotne zmniejszenie średniorocznej utraty gęstości płuc po zastosowaniu terapii AAT: w głównym wariantcie (wykorzystującym pomiar w TLC/FRC po stronie badania *RAPID*) średnioroczna utrata gęstości płuc była istotnie statystycznie mniejsza u chorych otrzymujących AAT w porównaniu do stosowania PBO; MD = 0,76 (95% CI: 0,29; 1,24), p = 0,0017. W pozostałych wariantach uzyskano podobne wyniki.

W ramach fazy wydłużonej badania *RAPID* (*RAPID-OLE*) zaobserwowano, że zmniejszona utrata gęstości tkanki płucnej zaobserwowana w fazie podstawowej badania utrzymywała się również w dalszym okresie terapii (utrata ogółem -1,51 g/l/rok w trakcie fazy podstawowej vs -1,63 g/l/rok w fazie OLE), natomiast u chorych otrzymujących placebo w ramach fazy podstawowej obserwowano znaczne zmniejszenie tempa utraty gęstości tkanki płuc (utrata -2,26 g/l/rok w fazie podstawowej vs -1,26 g/l/rok w fazie OLE).

Zaostrzenia POChP. Średnioroczna liczba zaostrzeń w badaniu *RAPID* w grupie AAT wyniosła 1,70 (95% CI: 1,51; 1,89) w porównaniu do 1,42 (95% CI: 1,23; 1,61) w grupie placebo. Stosunek częstości zaostrzeń obliczony przez autorów badania z uwzględnieniem czynników dopasowania wskazywał na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: 1,26 (95% CI: 0,92; 1,74), natomiast różnica średnich między grupami obliczona przez autorów niniejszego raportu była istotna statystycznie: MD = 0,28 (95% CI: 0,01; 0,55), p = 0,0411. W interpretacji wyników oceny tego punktu końcowego należy zwrócić uwagę, że badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej, by móc wiarygodnie ocenić różnice w klinicznych punktach końcowych, takich jak średnioroczna liczba zaostrzeń. Ponadto, wyjściowo obserwowano nieco niższą wartość gęstości płuc u pacjentów z grupy AAT w porównaniu z grupą placebo (46,6 g/l vs 49,8 g/l), która, choć nieistotna statystycznie, mogła przekładać się na wzrost ryzyka

zaostżeń w tej grupie, dlatego wynik w modelu kontrolowanym względem różnych czynników wyjściowych może lepiej odzwierciedlać rzeczywisty efekt, niż prosta różnica średnich. W przeprowadzonej metaanalizie danych z badań *RAPID* oraz *EXACTLE* odnotowano, że średnia roczna liczba zaostżeń była istotnie wyższa u chorych leczonych AAT w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: MD = 0,29 (95% CI: 0,03; 0,54), p = 0,0266.

W badaniu *RAPID* nie stwierdzono istotnych różnic w czasie do pierwszego zaostżenia POChP: HR = 1,20 (95% CI: 0,82; 1,69), p = 0,371. Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w ryzyku hospitalizacji z powodu zaostżenia POChP: RR = 1,35 (95% CI: 0,61; 3,00), p = 0,4597 – na podobny wniosek wskazywała metaanaliza badań *RAPID* oraz *EXACTLE*: RR = 0,92 (95% CI: 0,52; 1,65), p = 0,7922.

Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym. W badaniu *RAPID* rozpatrywano zmiany procenta należnej wartości FEV1 w trakcie 24 miesięcznego okresu obserwacji – różnica między grupami nie przekroczyła znamienności statystycznej: FEV₁: -3,1 (SD: 10,7) vs -2,3 (SD: 13,1) p.p.; MD = -0,80 p.p. (95% CI: -4,31; 2,71); p = 0,6549. W pozostałych badaniach oceniano zarówno zmiany absolutne parametrów spirometrycznych takich jak FEV1, FVC oraz VC, jak również zmiany ich wartości należnych – w żadnym nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą AAT, a grupą placebo.

Po dwóch latach badania *RAPID* odnotowano zmniejszenie zdolności dyfuzji gazów w płucach (DL_{CO}) w obu analizowanych grupach: -0,74 (SD: 6,09) vs -0,50 (SD: 6,53) mmol/min/kPa, ale różnice te nie były znamienne statystycznie: MD = -0,23 (95% CI: -2,08; 1,61), p = 0,8037. W pozostałych badaniach również nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmian wartości parametru DL_{CO}, w tym również w wyniku metaanalizy danych dotyczący oceny średniej rocznej zmiany wartości DL_{CO}, na podstawie badań *Dirksen 1999* i *EXACTLE*: MD = -0,05 mmol/min/kPa (95% CI: -0,15; 0,05), p = 0,3174.

Wydolność fizyczna na podstawie stopniowanego marszowego testu wahadłowego ISWT. W obu grupach badania *RAPID* odnotowano poprawę wyniku testu ISWT: pokonywany przez pacjentów dystans zwiększył się o 10,8 m w grupie AAT i 16,1 m w grupie placebo. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie: MD = -5,30 m (95% CI: -40,84; 30,24), p = 0,7701.

Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności oddechowej (przeszczepienie płuc lub zgon). Średnia wyjściowa gęstość płuc w łącznej populacji badania *RAPID* (N = 180) wynosiła 47,1 g/l (95% CI: 23,0; 76,1), natomiast w momencie wystąpienia krańcowej niewydolności oddechowej 19,0 g/l (95% CI: 3,5; 29,5). Na podstawie tych danych ekstrapolowano czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc (*terminal*

respiratory failure), który w grupie AAT wyniósł 18,1 lat (95% CI: 12,2; 30,1), a w grupie PBO 12,3 lat (95% CI: 8,1; 19,9). Różnica czasu do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc wynosiła około 5,8 lat.

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*). W badaniu *RAPID* zaobserwowano pogorszenie całkowitego wyniku SGRQ, choć mniejsze w grupie AAT: 1,4 punktu vs 2,2 w grupie PBO, różnica nieistotna statystycznie: MD = -0,80 (95% CI: -4,14; 2,54), $p = 0,6384$. Podobnie, istotnej różnicy w zmianie całkowitego wyniku SGRQ pomiędzy grupami AAT oraz placebo nie odnotowano w badaniu *EXACTLE*: MD = -0,89, $p = 0,695$. Obserwacje te potwierdza także wynik metaanalizy obu badań: MD = -0,83 (95% CI: -3,51; 1,85), $p = 0,5433$.

Stężenie AAT w surowicy. U chorych otrzymujących AAT w badaniu *RAPID* stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie stężenia AAT, zarówno w ocenie ilościowej (antygenowej) jak i czynnościowej (aktywność) w porównaniu do grupy placebo ($p < 0,0001$ dla obu porównań). Średnia różnica zmian między grupami AAT i PBO dla oceny ilościowej wyniosła 10,19 (95% CI: 9,42; 10,96) μM , a dla oceny aktywności 7,18 (95% CI: 6,63; 7,73) μM . Po przejściu chorych do fazy OLE, w grupie DSG (przypisanej wcześniej do PBO) średnie minimalne stężenie AAT wynosiło więcej niż 11 μM we wszystkich kolejnych punktach czasowych (w miesiącach od 27 do 48) – podobne stężenie utrzymywało się w grupie leczonej AAT w obu fazach badania (grupa ESG) od 3 miesiąca do 48 miesiąca.

Bezpieczeństwo

W badaniu *RAPID* przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u niemal wszystkich ocenianych chorych (99%) w obu analizowanych grupach – nie stwierdzono przy tym różnic ogółem w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami: $p = 0,922$. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem preparatem Respreeza wystąpiły u około 24% chorych z obu grup badania *RAPID*, i nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,94 (95% CI: 0,55; 1,59), $p = 0,8050$. Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zakończenia badania z powodu zdarzeń niepożądanych, RR = 0,23 (95% CI: 0,03; 2,05), $p = 0,1898$, i nie stwierdzono również, by obserwowane pomiędzy grupami badania *RAPID* częstości występowania SAEs były istotne statystycznie: RR = 0,94 (95% CI: 0,61; 1,44), $p = 0,7636$.

Większość AEs odnotowanych w badaniu *RAPID*, w którym stosowano preparat Respreeza, miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, poważne AEs stwierdzono u około 30% pacjentów: 71 zdarzeń u 25 (27%) chorych leczonych AAT i 58 zdarzeń u 27 (31%) pacjentów otrzymujących placebo.

Spośród raportowanych grup zdarzeń niepożądanych w badaniu *RAPID* najczęściej występowały zakażenia i zarażenia, u 83% i 87% chorych odpowiednio w grupie AAT i PBO. Najczęstszymi odnotowanymi poszczególnymi AEs były reakcje w miejscu iniekcji (92% i 95% chorych odpowiednio w grupie AAT i PBO), ból głowy (40% vs 38%) i zapalenie nosa i gardła (32% vs 30%). Jedynymi działaniami niepożądanym, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w częstości występowania były kaszel i ból gardła. Obydwa występowały znamienne częściej u chorych otrzymujących AAT: 22% vs 8% w grupie PBO, RR = 2,67 (95% CI: 1,19; 6,01), NNH = 8 (95% CI: 5; 30), p = 0,0173 dla oceny kaszlu oraz 24% vs 11%, RR = 2,06 (95% CI: 1,03; 4,09), NNH = 9 (95% CI: 5; 82), p = 0,0292 dla oceny bólu gardła. W przypadku pozostałych odnotowanych AEs nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Podobne obserwacje dotyczyły badania *EXACTLE*, a metaanalizy obu badań dla punktów końcowych, dla których było to możliwe wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi terapię zastępczą AAT, a placebo.

Respreeza versus Prolastin – badanie z randomizacją

Ponieważ porównawczą ocenę efektywności klinicznej leczenia uzupełniającego wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny ze względu na rzadkość schorzenia i ograniczone dowody kliniczne rozszerzono ogólnie na ludzkie osoczopochodne preparaty, w raporcie uwzględniono także porównawczą ocenę produktu Respreeza z innymi ludzkimi preparatami AAT. Do analizy włączono jedno wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i aktywną kontrolą, porównujące ludzkie produkty osoczopochodne AAT: Respreeza i Prolastin u 44 chorych z ciężkim, wrodzonym niedoborem AAT i cechami rozedmy płuc: *Stocks 2006*. Głównym celem była analiza biorównoważności preparatów poprzez ocenę średniego stężenia alfa1-antytrypsyny (AAT) w surowicy w stanie stacjonarnym pomiędzy 7. a 11. tygodniem od momentu rozpoczęcia fazy z podwójnym zaślepieniem. Następnie wszyscy pacjenci otrzymywali w ramach fazy otwartej produkt Respreeza przez 14 tygodni. Po zakończeniu leczenia w otwartej fazie badania następowała 6-miesięczna obserwacja w kierunku ewentualnych transmisji wirusowych.

Biorównoważność

W badaniu potwierdzono biorównoważność obu stosowanych preparatów AAT. Dolna wartość 90% CI dla różnicy średniego stężenia AAT w stanie stacjonarnym w okresie 7-11 tygodnia próby wyniosła -2,77 μM , a więc spełniła zakładane kryterium ($> -3 \mu\text{M}$). Wykazano, że podczas stosowania produktu Respreeza utrzymuje się stężenie ochronne AAT, które średnio wyniosło 17,7 μM (90% CI: 16,9; 18,5). Nie

zaobserwowano znamienne różnice pomiędzy preparatami w stężeniu AAT w płynie wyścielającym nabłonek oddechowy. Aktywność AAT utrzymywała się na stabilnym poziomie w łącznym okresie obserwacji.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90% chorych leczonych produktem Respreeza i u wszystkich pacjentów z grupy produktu Prolastin. Do najczęstszych AEs należały: ból głowy, zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zwiększenie nasilenia kaszlu, ból gardła, zmęczenie, gorączka, zapalenie oskrzeli i skurcz oskrzeli. Nie stwierdzono znaczących różnic między analizowanymi interwencjami. Nie odnotowano przypadków poważnych lub ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Po 6 miesiącach po zakończeniu leczenia produktem Respreeza w fazie otwartej u żadnego chorego nie odnotowano przypadku przeniesienia HAV, HBV, HCV, HIV i parwowirusa B19.

Badania obserwacyjne z kohortą referencyjną

Kryteria włączenia do analizy spełniło 5 badań obserwacyjnych oceniających praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie kohort pacjentów leczonych i nieleczonych: *Schouten 2021* (rejestr AIR, tj. *Alpha-1 International Registry*; uwzględniono również publikację przedstawiającą opis rejestru AIR – *Stockley 2007*), *Rahaghi 2020* (rejestr NHLBI, tj. *National Heart, Lung and Blood Institute Registry of Patients with Severe Deficiency of α 1-AT*), *Tonelli 2009*, *Vreim 1998* (rejestr NHLBI) i *Seersholm 1997*. Badania *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* przeprowadzono biorąc pod uwagę wyjściowo tę samą kohortę pacjentów, uwzględnionych w rejestrze NHLBI, jednak przy odmiennych założeniach metodologicznych, wobec czego w analizie własnej opisywane są jako 2 odrębne badania; wyniki tych badań uzyskano jednak w większości u tych samych chorych. Z uwagi na uwzględnienie wspomnianych badań opartych na rejestrze NHLBI do analizy włączono dodatkowo 3 publikacje opisujące metodykę tego rejestru oraz wyjściową charakterystykę badanej kohorty (*Stoller 2003*, *McElvaney 1997*, *Schluchter 1994*).

We wszystkich badaniach badane kohorty obejmowały chorych z ciężkim niedoborem AAT. W kohortach otrzymujących uzupełniające leczenie AAT stosowanym produktem leczniczym był wyłącznie (*Rahaghi 2020*, *Vreim 1998*, *Seersholm 1997*) lub najczęściej (*Tonelli 2009*) preparat Prolastin. W badaniu *Schouten 2021* nie podano informacji o stosowanych produktach leczniczych. Autorzy podają, że zgodnie z rekomendacją towarzystw ATS/ERS (*American Thoracic Society /European Respiratory Society*) zaleca

się cotygodniową terapię zastępczą AAT w dawce 60 mg/kg mc. u chorych na AATD ze stężeniem A1AT w surowicy poniżej przypuszczalnego poziomu ochronnego $< 11\mu\text{M}$ i wartością należnej FEV1 w zakresie 30%-65%.

Ocena przeżycia lub śmiertelności stanowiła główny cel badań *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* (*Vreim 1998* – razem z oceną FEV1), natomiast w badaniu *Tonelli 2009* ten punkt końcowy oceniono dodatkowo. Ocena ubytku FEV1 była głównym celem badań *Vreim 1998* (wraz z oceną przeżycia), *Seersholm 1997* i *Tonelli 2009*. Celem badania *Schouten 2021* było ustalenie, czy długotrwała dożylna terapia zastępcza AAT zachowuje ubytek FEV1 w porównaniu z kohortami, w których taka terapia była niedostępna.

W analizowanych badaniach obserwacyjnych z kohortą referencyjną łącznie ocenie poddano 1959 osób z rozpoznaniem ciężkiego AATD, z czego 1124 chorych otrzymywało leczenie uzupełniające AAT, a 835 nie było poddawanych takiej terapii.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do poszerzonej oceny bezpieczeństwa na podst. badań obserwacyjnych, tj. stosowania produktu leczniczego Zemaira/Respreeza.

Skuteczność kliniczna

Śmiertelność. Spośród trzech badań raportujących śmiertelność w kohortach chorych otrzymujących i nieotrzymujących terapię suplementacyjną AAT moc statystyczną wystarczającą do wiarygodnej oceny tego punktu końcowego wykazywały wyłącznie dwa badania przeprowadzone w oparciu o rejestr NHLBI: *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* (wyjściowa populacja rejestru: $N = 1129$). Pierwotną analizę przeżycia, wg protokołu rejestru NHLBI, przeprowadzono w badaniu *Vreim 1998*. Przeprowadzone później, przez niezależny zespół badawczy badanie *Rahaghi 2020* miało na celu pogłębienie analizy śmiertelności w podgrupach wg FEV1 (wg podziału na większą liczbę zakresów wartości tego parametru), z wykorzystaniem większej liczby pacjentów, przy zwiększonej mocy statystycznej.

W pierwotnie przeprowadzonej ocenie śmiertelności w badaniu *Vreim 1998*, w analizie uwzględniającej największą liczbę pacjentów ($N = 1123$), obserwowanych w okresie od 3,5 do 7 lat, raportowanej wyłącznie z podziałem na podgrupy wyróżnione względem wyjściowej wartości FEV1 $< 50\%$ i $\geq 50\%$ wartości należnej, stwierdzono istotnie statystycznie niższą śmiertelność wśród chorych leczonych AAT w porównaniu do chorych nieleczonych ($p < 0,001$) w podgrupie pacjentów z FEV1 $< 50\%$ w.n., natomiast wynik porównania w podgrupie z FEV1 $\geq 50\%$ w.n. nie był statystycznie istotny ($p = 0,41$). W przeprowadzonej następnie analizie wieloczynnikowej (metoda podstawowa: czynnik leczenia jako

współzmienna zależna od czasu), ograniczonej do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥ 6 mies. od włączenia do badania (N = 1048), z kontrolą wpływu czynników zakłócających (m.in. płci i wieku), leczenie AATD (prowadzone w całym lub tylko w części 3,5–7-letniego okresu obserwacji) związane było z niższą śmiertelnością, niż nieleczenie, a różnica była istotna statystycznie; odpowiednio 14,7% vs 12,6%: HR = 0,64 (95% CI: 0,43; 0,94), p = 0,02. Istotny statystycznie efekt kliniczny zastosowania terapii AAT w porównaniu do braku takiego leczenia, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, wykazano w podgrupie chorych z wyjściową wartością należną FEV₁ w zakresie 30-65% w.n., czyli w podgrupie w największym stopniu odpowiadającej kryteriom programu lekowego; śmiertelność 6,5% vs 31,3%: HR = 0,21 (95% CI: 0,09; 0,50), p < 0,001. Wniosek dotyczący korzystnego wpływu terapii AAT w postaci redukcji śmiertelności, zarówno w populacji ogółem, jak i, przy większej wielkości efektu, w podgrupie z FEV₁ w zakresie 30-65% w.n., potwierdzono w kolejnej analizie, przeprowadzonej alternatywną metodą statystyczną (wieloczynnikowa analiza regresji, przy założeniu proporcjonalnych hazardów; czynnik leczenia niezależny od czasu; N = 1048), z kontrolą tych samych zmiennych zakłócających, jak w podejściu podstawowym; odpowiednio HR = 0,64 (0,43; 0,94), p = 0,02 oraz HR = 0,21 (0,09; 0,50), p < 0,001.

W badaniu *Rahaghi 2020* potwierdzono, że w całej populacji rejestru NHLBI, dla której było możliwe ustalenie wyjściowych wartości FEV₁ (N = 1126), stosowanie leczenia uzupełniającego AAT związane jest z istotną statystycznie redukcją śmiertelności; p < 0,0001. Statystycznie istotną redukcję śmiertelności w związku z leczeniem uzupełniającym, w porównaniu do braku takiego leczenia, wykazano w odniesieniu do wszystkich podgrup z wyjściowym FEV₁ w zakresie od 10% do 60% wartości należnej; wartości HR dla poszczególnych decyli w podanym przedziale FEV₁% w.n. kształtowały się w zakresie od 0,46 do 0,72, wskazując na redukcję ryzyka zgonu w zakresie 28–54%. W odniesieniu do podgrup odpowiadających populacji docelowej programu, tj. z FEV₁ w zakresie 30–70% w.n., w trzech podgrupach, z FEV₁ 30–40%, 40–50% i 50–60% w.n., redukcja śmiertelności związana z leczeniem była zbliżona, klinicznie znacząca (o 53-54%) i istotna statystycznie; odpowiednio HR = 0,46 (95% CI: 0,32; 0,65), p < 0,001; HR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,82), p = 0,008 i HR = 0,46 (95% CI: 0,20; 0,99), p = 0,047.

W badaniu *Tonelli 2009* śmiertelność 5-letnia wynosiła 4% w grupie leczonej i 2,5% w grupie nieleczonej, a różnica nie była istotna statystycznie (p = 0,581; analiza z korektą wpływu czynników zakłócających). Według autorów badania uwzględniona próba była zbyt mała (N = 124 vs 40, łączna liczba zdarzeń 9), a okres obserwacji zbyt krótki, by zapewnić moc statystyczną wystarczającą do wykrycia różnic w śmiertelności pomiędzy grupami.

Natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁). W badaniu *Vreim 1998* wyróżniono dwie podgrupy pacjentów odpowiadające wymaganiom programu lekowego – z FEV₁ średnio 35-49% lub 30-64% w.n. i w obu potwierdzono istotne zmniejszenie średniego spadku wartości FEV₁ w związku z leczeniem AAT, odpowiednio -66,4 ml/rok vs -93,2 ml/rok, MD = 26,8 (95% CI: 2,8; 50,9) ml/rok, p = 0,03 oraz MD = 18 (95% CI: 2; 34), p = 0,03. Zbliżony trend, choć niepotwierdzony analizą statystyczną, odnotowano w podgrupie chorych ze średnim %FEV₁ 35-49% w wariancie analizy w populacji zawężonej do pacjentów z ciągłym, co najmniej rocznym okresem leczenia lub nieleczenia AAT; -74 ml/rok vs -94 ml/rok, MD = 20 ml/rok. Autorzy badania *Vreim 1998* wykonali ponadto analizę w dodatkowym wariancie, w którym czynnikiem dopasowania zamiast średniego należnego FEV₁ z okresu obserwacji, były średnie wartości wyjściowe tego parametru (zależność pomiędzy leczeniem uzupełniającym a wyjściowym %FEV₁ była bliska progu istotności statystycznej, p = 0,06). Uzyskany wynik potwierdził efekt terapii AAT w porównaniu do braku tego leczenia w podgrupie chorych z wyjściowym %FEV₁ 35-49%; MD = 22 ml/rok, p = 0,04. Podobnie w badaniu *Seersholm 1997*, w podgrupie chorych z wyjściową FEV₁ w zakresie 31–65% średni roczny ubytek FEV₁ w kohorcie leczonej AAT był istotnie mniejszy, niż w nieleczonej; -61,8 ml/rok vs -82,8 ml/rok, MD = 21,0 ml/rok, p = 0,04 w próbie *Seersholm 1997*. Natomiast w badaniu *Tonelli 2009*, w podgrupie chorych z wyjściową FEV₁ w zakresie 30–65% pacjenci leczeni AAT wykazywali poprawę FEV₁ w okresie obserwacji, a pacjenci nieleczeni – ubytek FEV₁; 11,8 ml/rok vs -51,92 ml/rok, MD = 63,8 ml/rok, p = 0,034 (analiza po wykluczeniu 1 chorego z odstającymi danymi w grupie AAT). Istotną korzyść z suplementacji AAT, również w postaci odwrócenia kierunku zmian FEV₁, obserwowano w tym badaniu także w szerszej podgrupie chorych, z wyjściową FEV₁ < 50% w.n.; 38,30 ml/rok vs -86,73 ml/rok, MD = 125,03 ml/rok, p = 0,03. W badaniu *Schouten 2021* zmiany FEV₁ w grupie otrzymującej terapię AAT w porównaniu do nieleczonych chorych były nieznamiennie statystycznie (p = 0,67 oraz p = 0,71, odpowiednio dla oceny zmiany FEV₁ w ml/rok oraz w % należnej wartości/rok).

Badania obserwacyjne typu *pre/post*

Kryteria włączenia do analizy spełniły 2 badania obserwacyjne oceniające praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie danych z dwóch okresów – przed i po rozpoczęciu leczenia AAT (badania typu *pre/post*): *Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001*. Do obu włączonych badań kwalifikowano pacjentów z ciężkim niedoborem AAT. Produktami leczniczymi stosowanymi u analizowanych chorych w okresach suplementacji AAT były Prolastin (*Barros-Tizón 2012*, *Wencker 2001*) lub Trypsone (*Barros-Tizón 2012*).

Badanie *Barros-Tizón 2012* przeprowadzono w celu (cel główny) oceny wpływu ciągłej terapii uzupełniającej AAT na zmianę częstości zaostrzeń POChP. Jako cele dodatkowe określono ocenę związku leczenia uzupełniającego z poprawą czynności oddechowej (FEV₁), ocenę bezpieczeństwa terapii AAT oraz potencjalnej redukcji kosztów hospitalizacji związanych z zaostrzeniami POChP; raportowano także wyniki oceny zmian w badaniach laboratoryjnych (w tym stężenie AAT w surowicy). Celem badania *Wencker 2001* było natomiast porównanie progresji rozedmy płuc (poprzez ocenę ubytku wartości FEV₁) w okresach przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia AAT. W analizowanych badaniach obserwacyjnych typu *pre/post* łącznie ocenie poddano 223 chorych z rozpoznaniem ciężkiego AATD.

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia POChP. Oceny związku leczenia uzupełniającego AAT ze zmianą częstości zaostrzeń POChP dokonano w badaniu *Barros-Tizón 2012* – i był to główny cel tego badania. Wyróżniono 2 rodzaje zaostrzeń: ciężkie ang. (*severe*) – wymagające hospitalizacji oraz łagodne/nie-ciężkie (ang. *mild/non-severe*) – pozostałe przypadki zaostrzeń, nie wymagające leczenia szpitalnego.

Średnia liczba zaostrzeń choroby na 1 pacjenta w całej populacji badania *Barros-Tizón 2012* była istotnie statystycznie mniejsza w trakcie 18 miesięcy terapii AAT w porównaniu do tej liczby w 18-mies. okresie przed rozpoczęciem terapii, odpowiednio 1,0 vs 1,2, $p < 0,01$. Leczenie uzupełniające skutkowało zmniejszeniem częstości zaostrzeń średnio o 2,4 przypadku na każdych 10 chorych, MD = -2,4 (95% CI: -5,6; -0,7), zatem, aby uniknąć 1 zaostrzenia w ciągu roku terapii leczeniu należałoby poddać 3 chorych. Zmniejszeniu po rozpoczęciu terapii AAT uległa także liczba ciężkich zaostrzeń, zmiana ta nie była jednak istotna statystycznie (nie podano danych liczbowych). Także odsetek chorych, u których doszło do ≥ 1 zaostrzenia choroby był istotnie mniejszy w trakcie 18 miesięcy stosowania AAT niż podczas 18 miesięcy poprzedzających leczenie, odpowiednio 44,1% vs 59,1%, $p < 0,005$.

Natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁). Wpływ terapii AAT na zmiany w zakresie wartości FEV₁ u chorych z ciężkim AATD oceniono w obu badaniach; przy czym tylko w badaniu *Wencker 2001* ocena tego parametru stanowiła zasadniczy cel badania.

Porównując ubytek FEV₁ w okresie przed i po rozpoczęciu stosowania AAT, wykazano istotny statystycznie wpływ terapii uzupełniającej na ograniczanie ubytku wartości FEV₁ – średnia zmiana wartości tego parametru w trakcie stosowania AAT wynosiła w porównaniu do okresu poprzedzającego rozpoczęcie

leczenia wynosiła -30 ml/1,5 roku vs -100 ml/1,5 roku (MD = 70 ml/1,5 roku; $p < 0,05$) w badaniu *Barros-Tizón 2012* oraz -34,3 ml/rok vs -49,2 ml/rok (MD = 14,9 ml/rok; $p = 0,019$) w badaniu *Wencker 2001*.

Stężenie AAT w surowicy. Terapia uzupełniająca spowodowała istotny statystycznie wzrost AAT w surowicy pacjentów, zarówno w całej populacji badania, jak i w podgrupie chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia; średnie stężenia AAT po vs przed rozpoczęciem leczenia w wymienionych grupach wyniosły, odpowiednio, 60,5 mg/dl vs 22,4 mg/dl (MD = 38,1 mg/dl; $p < 0,001$) oraz 61,1 vs 23,2 mg/dl (MD = 37,9 mg/dl; $p < 0,001$) (*Barros-Tizón 2012*).

Zużycie zasobów opieki medycznej. Ocenę przeciętnej liczby dni hospitalizacji w okresie przed rozpoczęciem (18 mies.) oraz po rozpoczęciu terapii AAT (18 mies.) podjęto w badaniu *Barros-Tizón 2012*. Wskaźniki te posłużyły autorom badania za podstawę szacowania kosztów opieki medycznej w okresie przed i po rozpoczęciu leczenia AAT, nie przeprowadzono natomiast statystycznego porównania ryzyka hospitalizacji w okresie leczenia względem okresu nieleczenia.

W populacji „ogółem” badania *Barros-Tizón 2012* średnia liczba dni hospitalizacji wyniosła 3,9 w okresie przed rozpoczęciem leczenia AAT i 3,0 – w okresie prowadzenia terapii suplementacyjnej. W subpopulacji chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego, liczby te wynosiły, odpowiednio, 6,7 i 4,6 dni.

Po rozpoczęciu leczenia AAT częstość stosowania dodatkowych leków była liczbowo niższa niż w okresie nieleczenia (ogółem 262 vs 303), różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. W porównaniach pomiędzy okresem leczenia, względem okresu poprzedzającego leczenie uzupełniające AAT, stwierdzono statystycznie istotne ograniczenie liczby terapii antybiotykami stosowanymi systemowo; odpowiednio 13 vs 28; $p < 0,05$.

13 Dyskusja

Ciężki niedobór alfa-1 antytrypsyny, głównego inhibitora proteaz serynowych w organizmie, jest jedną z najczęściej występujących wrodzonych chorób genetycznych w Europie. Dotychczas opisano i sklasyfikowano ponad 130 wariantów genetycznych A1AT, jednak większość z nich jest spotykana bardzo rzadko, a jedynie cztery allele prawidłowe M1-M4 oraz dwa warianty niedoborowe: Pi*Z i Pi*S są znacząco częściej obecne w populacji europejskiej (*Chorostowska-Wynimko 2010, Popławska 2013*). Schorzenie zaliczane jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2016*) i charakteryzuje się ilościowym i/lub funkcjonalnym deficytem osoczowego inhibitora proteinaz serynowych – alfa-1 antytrypsyny (alfa1-inhibitora proteinaz), który prowadzi do wzrostu ryzyka rozwoju chorób płuc i wątroby (*Struniawski 2008*). Niedobór wywołany jest warunkowaną genetycznie skłonnością do tworzenia polimerów AAT, uszkadzających hepatocyty, gdzie powstaje AAT i powodujących ryzyko powikłań wątrobowych. Jednak u większości osób z niedoborem główne powikłania dotyczą płuc, gdzie dochodzi do zachwiania równowagi proteiny-antyproteiny w tkance płucnej i nadmiernej aktywności elastazy neutrofilowej, uwalnianej przez aktywowane neutrofile. Prowadzi to do zniszczenia struktury płuc i rozwoju rozedmy. Dodatkowo, produkty degradacji elastyny i chemokiny mogą wywoływać napływ neutrofilów i przyspieszać niszczenie nabłonków (*Pierzchała 2015, Brebner 2013*).

Najczęstszymi i głównymi objawami schorzenia są powikłania płucne i wczesny rozwój przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – poniżej 45 roku życia (*Kaczor 2012*). Objawy oddechowe u pacjentów z niedoborem A1AT są takie same, jak u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc o klasycznej etiologii (bez niedoboru tej serpiny), jednak pojawiają się one w młodszym wieku – pomiędzy 20. a 50. rokiem życia. Dotyczy to także osób bez narażenia na dym tytoniowy czy pyły i gazy, które to są czynnikami sprawczymi w klasycznej postaci POChP. Do najwcześniejszych objawów należą: skrócenie oddechu występujące po średniej aktywności fizycznej, świszczący oddech, uporczywy kaszel, nawracające infekcje czy nieustanna produkcja plwociny (*Kaczor 2012, Valiulis 2014*). Istotną manifestacją kliniczną jest rozedma płuc, czyli zwiększenie przestrzeni powietrznych położonych dystalnie od oskrzelika końcowego ze zniszczeniem ścian pęcherzyków płucnych. U chorych z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny obserwuje się zmniejszenie oczekiwanej długości życia w porównaniu z populacją ogólną – najczęstszą przyczyną śmierci w tej grupie chorych jest niewydolność oddechowa (*Dawkins 2009, Camelier 2008*). Mediana przeżycia chorych z ciężkim niedoborem AAT wynosi 54,5 roku (*Seersholm 1994*).

W przebiegu ciężkiego niedoboru alfa-1 antytrypsyny wraz z rozwojem objawów POChP stosuje się klasyczne leczenie objawowe, zależne od ciężkości objawów, zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia POChP. Wśród stosowanych terapii objawowych można wyróżnić: unikanie ekspozycji na czynniki drażniące i zaprzestanie palenia tytoniu, przewlekłe leczenie farmakologiczne, tlenem lub rehabilitację oddechową, terapię zaostrzeń oraz leczenie chirurgiczne (*Chorostowska-Wynimko 2010, Kaczor 2012*). Nie usuwa ono jednak przyczyny choroby, a jedynie łagodzi objawy, natomiast postępująca, przyspieszona rozedma nadal występuje. Jediną metodą leczenia przyczynowego u takich pacjentów jest leczenie uzupełniające niedobór AAT za pomocą ludzkiej antytrypsyny pozyskiwanej z osocza zdrowych osób (*Kaczor 2012*). Celem tego leczenia jest podniesienie stężenia alfa-1 antytrypsyny w osoczu i w interstycjum płuc do poziomu przywracającego równowagę proteiny-antyproteiny oraz stabilizacja choroby (*Bronde 2012*). Według opinii grupy roboczej powołanej przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc ten rodzaj terapii powinien być dostępny dla chorób z częstymi zaostrzeniami i szybkim postępem choroby (*Chorostowska-Wynimko 2010*).

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Respreeza (ludzka osoczopochodna alfa1-antytrypsyna, ludzki alfa1-proteinaz inhibitor) w leczeniu podtrzymującym (terapia uzupełniająca, suplementacyjna) w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT, A1AT) oraz oznakami postępującej choroby płuc. Ponieważ ocenianą interwencją stanowi leczenie warunkowanego genetycznie niedoboru głównego w organizmie inhibitora proteaz serynowych polegające na uzupełnianiu go za pomocą dożylnych wlewów pozyskiwanej z ludzkiego osocza alfa1-antytrypsyny oraz biorąc pod uwagę, że jednostka chorobowa należy do grona rzadkich, a przyspieszona progresja utraty tkanki płucnej jest dyskretna i obejmuje okres całego życia, oceny efektywności klinicznej nie ograniczono jedynie do konkretnego produktu osoczopochodnego, ale rozszerzono na wszystkie dostępne preparaty ludzkiej alfa1-antytrypsyny, by maksymalnie wykorzystać wszystkie dostępne dowody kliniczne. Jako komparator dla analizowanej terapii przyjęto optymalne postępowanie farmakologiczne i niefarmakologiczne, a w badaniach z zastosowaniem zaślepienia także placebo odpowiednie dla AAT. Dodatkowo, ponieważ porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozszerzono ogólnie na ludzkie osoczopochodne preparaty, w raporcie uwzględniono także porównawczą ocenę produktu Respreeza z innymi ludzkimi preparatami AAT.

W celu identyfikacji odpowiednich badań klinicznych przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach danych medycznych (Embase, Pubmed oraz Cochrane). W jego wyniku zidentyfikowano 3 badania z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo alfa1-antytrypsyny (AAT) w populacji

chorych z ciężkim niedoborem tego inhibitora w porównaniu do placebo (*RAPID*, wraz z jego fazą wydłużoną bez zaślepienia *RAPID-OLE* oraz badania *EXACTLE* i *Dirksen 1999*), w tym tylko w jednym z nich analizowaną interwencję stanowił produkt Respreeza (*RAPID*), przy czym było to największe przeprowadzone badanie RCT dotyczące leczenia uzupełniającego. Analizowane badania były próbami o dobrej lub bardzo dobrej jakości. Ponadto zidentyfikowano także 1 badanie, którego celem była ocena biorównoważności produktów Respreeza i Prolastin (*Stocks 2006*) oraz 4 badania obserwacyjne oceniające praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie kohort pacjentów leczonych i nieleczonych: *Rahaghi 2020* (rejestr NHLBI), *Tonelli 2009*, *Vreim 1998* (rejestr NHLBI) i *Seersholm 1997* 2 badania obserwacyjne oceniające praktyczną skuteczność AAT poprzez porównanie danych z dwóch okresów – przed i po rozpoczęciu leczenia AAT (badania typu *pre/post*): *Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001*. Odnaleziono także 10 przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną podtrzymującego leczenia ludzką oszczopochodną alfa-1 antytrypsyną w leczeniu uzupełniającym ciężki niedobór tej serpiny.

Wyniki badania *RAPID* wskazywały na spowolnienie rocznej utraty gęstości płuc po zastosowaniu terapii uzupełniającej preparatem Respreeza w porównaniu do braku takiego leczenia (placebo) – istotność wyniku zależała jednak od wyboru metody pomiaru – istotny wynik obserwowano w pomiarze przy objętości powietrza nabranego przez pacjenta zbliżonego do całkowitej pojemności życiowej (TLC), podczas gdy w pomiarze prowadzonym przy napełnieniu płuc powietrzem o objętości zbliżonej do FRC (lub w uśrednionym wyniku obu pomiarów, TLC/FRC) różnice nie osiągały znamienności statystycznej. Autorzy badania tłumaczyli ten fakt ogólną zależnością – błąd pomiaru gęstości płuc jest większy w przypadku skanów uzyskanych przy mniej wypełnionych płucach (jak w przypadku oceny FRC), a więc pomiar uśredniony przy FRC/TLC będzie odzwierciedlał dokładność pomiaru pośrodku tych dwóch parametrów, co zdają się potwierdzać wyniki badania. Ponadto dostępne dane wskazują, że bardziej właściwym sposobem pomiaru jest wykonywanie badania TK przy pełnym wdechu (co odpowiada TLC), natomiast pomiary przy wstrzymanym wydechu (FRC) służą głównie ocenie pułapki powietrznej i są mniej przydatne w densytometrii, gdyż nie odróżniają obszarów o niskiej gęstości spowodowanych pułapką powietrzną od obszarów o niskiej gęstości z powodu rozedmy (*Parr 2017*).

Ostatecznie jednak, wyniki metaanaliz uwzględnionych badań (przeprowadzone w wariantach uwzględniających pomiary przy TLC, FRC, lub wypadkowe tych pomiarów), pomimo nieistotnego efektu w poszczególnych próbach, wskazywały konsekwentnie na istotne zmniejszenie rocznej utraty gęstości tkanki płuc po wprowadzeniu suplementacji alfa-1 antytrypsyny – można więc wnioskować, że terapia AAT zmniejsza istotnie roczne tempo utraty gęstości płuc u chorych z niedoborem tej serpiny. Dodatkowo,

wyniki fazy OLE badania *RAPID* wskazują na utrzymywanie się tego trendu w dłuższym okresie leczenia (roczne tempo utraty gęstości tkanki płuc w grupie leczonej AAT wynosiło -1,51 g/l/rok w fazie podstawowej badania, oraz -1,63 g/l/rok w fazie OLE), przy czym widać wyraźnie (na podstawie obserwacji grupy chorych otrzymujących placebo w badaniu podstawowym, którzy następnie rozpoczęli terapię uzupełniającą w ramach fazy OLE), że wprowadzenie suplementacji szybko obniża roczne tempo utraty gęstości płuc: u chorych otrzymujących placebo w ramach fazy podstawowej badania wynosiło ono -2,26 g/l/rok, natomiast po wprowadzeniu suplementacji preparatem Respreeza uległo zmniejszeniu do -1,26 g/l/rok.

Preperat Respreeza istotnie zmniejszał roczną utratę gęstości tkanki płucnej, przy czym terapia nie pogarszała jakości życia leczonych pacjentów – w badaniu *RAPID* nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku kwestionariusza SGRQ, a obserwowane w obu grupach pogorszenie jakości życia (dodatnia zmiana wyniku) nie osiągało progu istotności klinicznej (zmiany o przynajmniej 4 punkty). Należy pamiętać, że przewlekła obturacyjna choroba płuc rozwijająca się w przebiegu niedoboru alfa-1 antytrypsyny jest postępującą chorobą, a więc związaną ze stałym ubytkiem wydolności oddechowej, a więc również ze stałym ubytkiem jakości życia pacjentów – w badaniu odnotowano, że zastosowanie leczenia nie pogarsza dodatkowo jakości życia (względem już obserwowanego jej zmniejszenia wynikającego z samej progresji choroby).

W badaniu *RAPID* nie odnotowano istotnych różnic w bardziej tradycyjnych (wobec densytometrycznego pomiaru gęstości płuc) pomiarach czynności płuc (spirometria) – zarówno zmiana procenta niezbędnej wartości FEV1, jak i zmiana wskaźnika dyfuzji gazów w płucach DLco nie różniła się istotnie pomiędzy grupą otrzymującą terapię uzupełniającą, a grupą nie otrzymującą takiego leczenia. Autorzy badania wskazywali, że próba nie została zaprojektowana w sposób pozwalający z odpowiednią mocą statystyczną wykryć różnice w tych punktach końcowych – do tego, wpływ na istotność statystyczną wyniku mógł mieć znacznie wyższy odsetek pacjentów wycofanych z badania (ang. *withdrawal*) w grupie kontrolnej, w porównaniu z grupą interwencji (18/87 [20,7%] vs 9/93 [9,7%]). Niemniej jednak, w pozostałych badaniach uwzględnionych w ocenie również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie zmian wyniku parametrów spirometrycznych pomiędzy grupami otrzymującymi suplementację AAT, a grupami kontrolnymi (placebo), a przeprowadzone metaanalizy również nie wskazywały istotnych różnic.

W próbie *RAPID* odnotowano nieco wyższą średnią roczną częstość zaostrzeń POChP u chorych otrzymujących preparat Respreeza, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej (1,70 vs 1,42) – różnice te

nie były istotne według obliczeń autorów publikacji do badania *RAPID* (stosunek częstości 1,26 [95% CI: 0,92; 1,74], obliczony w modelu dopasowanym względem kraju, grupy oraz czasu trwania leczenia), ale obliczenie prostej różnicy średnich na podstawie przedstawionych danych wskazywało na istotny wynik ($p = 0,0411$). Również w badaniu *EXACTLE*, oceniającym preparat Prolastin, roczna częstość zaostżeń była nieco wyższa w grupie interwencji w porównaniu z grupą placebo (2,55 vs 2,19) i w tym przypadku różnice również nie były znamienne statystycznie ($p = 0,3767$ dla prostej różnicy średnich oraz $p = 0,265$ w modelu zastosowanym przez autorów badania). Podobnie jak w przypadku oceny parametrów spirometrycznych, badanie *RAPID* nie zostało zaprojektowane, by z odpowiednią mocą statystyczną móc wykazać istotne różnice w rocznej częstości zaostżeń pomiędzy analizowanymi grupami, więc przesłanki wskazujące na możliwość istnienia statystycznie istotnej różnicy między ocenianymi grupami należy traktować z dużą dozą ostrożności. Dodatkowo, w badaniu *RAPID* pacjenci z grupy otrzymującej ATT mieli wyjściowo nieco niższą wartość gęstości płuc u pacjentów z grupy AAT w porównaniu z grupą placebo (46,6 g/l vs 49,8 g/l) – różnica ta, choć nieistotna statystycznie, mogła przekładać się na wzrost ryzyka zaostżeń w tej grupie. Wynik metaanalizy wskazywał co prawda na istotność statystyczną różnic pomiędzy grupami w częstości zaostżeń choroby, ale z uwagi na fakt, że w analizie tej znacznie wyższą wagę (niemal 90%) otrzymało badanie *RAPID*, należy spodziewać się, że wynik wypadkowy był konsekwencją wyniku tego badania, a więc podlegał tym samym ograniczeniom w interpretacji. Pomimo niejasnego wyniku oceny różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zaostżeń POChP, średni czas trwania zaostżenia w stosunku do okresu obserwacji nie różnił się pomiędzy grupami badania *RAPID* ($p = 0,1230$) i nie stwierdzono również istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zaostżenia w danym czasie pomiędzy analizowanymi grupami (HR = 1,20, $p = 0,371$).

Terapia preparatem Respreeza, podobnie jak pozostałymi ocenianymi w analizowanych badaniach preparatami ludzkiej alfa-1 antytrypsyny była bezpieczna – nie stwierdzano zwiększenia ogólnego ryzyka pojawienia się AEs w porównaniu do braku stosowania terapii uzupełniającej, a także zwiększenia ryzyka wystąpienia ciężkich AEs, zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia czy zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. Większość zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu *RAPID* miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i jedynie w przypadku kaszlu oraz bólu gardła odnotowano istotne zwiększenie ryzyka ich wystąpienia w stosunku do grupy kontrolnej.

Włączona dodatkowo próba *Stocks 2006* dowiodła biorównoważności preparatów Respreeza i Prolastin oraz potwierdziła, że podczas stosowania produktu Respreeza utrzymuje się jego terapeutyczne stężenie. Z kolei opracowania wtórne włączone do niniejszego raportu potwierdziły czułość zastosowanej

strategii wyszukiwania oraz wnioski dotyczące istotnej redukcji ubytku gęstości tkanki płuc oraz znamiennego zmniejszenia ryzyka zgonu, a także dobrego profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

O ile w badaniach RCT gdzie celem oceny była progresja POChP w badaniach gęstości tkanki płucnej nie udowodniono wpływu na leczenie uzupełniającego na tradycyjne punkty końcowe, dowodów na ten temat dostarczają badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej obejmujące większą populację badaną. Wykazano w nich przede wszystkim znamienne statystycznie zmniejszenie śmiertelności wśród chorych otrzymujących leczenie uzupełniające niedobór AAT, a także istotną redukcję ryzyka zaostrzeń POChP, zmniejszenie ubytku czynności płuc oraz zużycia zasobów medycznych. Należy mieć przy tym na uwadze fakt, że rozpatrywane schorzenie należy do chorób rzadkich, co utrudnia prowadzenie badań klinicznych i wpływa na możliwość odnotowania istotnego efektu w kontrolowanych badaniach klinicznych.

14 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją porównujące preparat Respreeza/Zemaira z placebo/naturalnym przebiegiem choroby, było to jednak poprawnie zaprojektowane, podwójnie zaślepione i największe dotychczas opublikowane badanie dotyczące zastosowania ludzkiej osoczopochodnej alfa1-antytrypsyny w leczeniu ciężkiego niedoboru tej serpiny. Opisywana choroba należy do rzadkich schorzeń, co utrudnia rekrutację odpowiednich pacjentów w wystarczającej liczbie do badań klinicznych, co może być czynnikiem wpływającym na liczbę dostępnych badań. Dodatkowo, ponieważ ocenianą interwencją stanowi leczenie warunkowego genetycznie niedoboru głównego w organizmie inhibitora proteinaz serynowych polegające na uzupełnianiu go za pomocą dożylnych wlewów pozyskiwanej z ludzkiego osocza alfa1-antytrypsyny oraz biorąc pod uwagę, że jednostka chorobowa należy do grona rzadkich, a przyspieszona progresja utraty tkanki płucnej jest dyskretna i obejmuje okres całego życia, ocenę efektywności klinicznej nie ograniczono jedynie do konkretnego produktu osoczopochodnego, ale rozszerzono na wszystkie dostępne preparaty ludzkiej alfa1-antytrypsyny, by maksymalnie wykorzystać wszystkie dostępne dowody kliniczne. Następnie z tego powodu wykonano także porównawczą ocenę produktu Respreeza z innymi preparatami ludzkiej AAT i odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i aktywną kontrolą, porównujące produkty Respreeza i Prolastin: *Stocks 2006*. Należy przy tym zaznaczyć, że poddany ocenie porównawczej preparat Prolastin jest dostępny w Polsce, był już oceniany w tym wskazaniu przez AOTMiT (*AWA Prolastin 2017*) oraz był stosowany w drugim pod względem liczebności badaniu RCT (po próbie *RAPID*) – *EXACTLE*. Dodatkowo ocenę skuteczności klinicznej rozszerzono o ocenę badań obserwacyjnych, w tym rejestrowych;
- w głównym badaniu RCT dotyczącym oceny skuteczności klinicznej produktu Respreeza (podobnie jak w przypadku innych zarejestrowanych preparatów ludzkiej alfa1-antytrypsyny) pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena progresji rozedmy w badaniu gęstości płuc w tomografii komputerowej. Mając na względzie rzadkość występowania schorzenia i trudności organizacyjne związane z rekrutacją chorych do badania klinicznego z randomizacją, przy wysokiej liczbie pacjentów wymaganej do statystycznej oceny wpływu terapii na śmiertelność/przeżywalność oraz istnienie dowodów naukowych potwierdzających silny i niezależny od pozostałych

charakterystyk demograficznych i klinicznych, istotny statystycznie związek zmian gęstości tkanki płucnej w badaniu densytometrycznym ze śmiertelnością wśród chorych z wrodzonym niedoborem α_1 -antytrypsyny, a także poddaną walidacji i potwierdzoną badaniami czułość pomiarów densytometrycznych, pozwalających ocenić zmiany patofizjologiczne zachodzące u chorych, jak również akceptację urzędów rejestracji leków (EMA i FDA), należy uznać ocenę progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK za punkt końcowy pozwalający pośrednio wnioskować o wpływie terapii preparatami A1AT na śmiertelność chorych z ciężkim niedoborem A1AT w ramach analizy klinicznej (szczegółowo to zagadnienie omówiono w APD). Ocena innych istotnych klinicznie punktów końcowych, jak śmiertelność, zaostrzenia POChP lub zmiany parametrów spirometrycznych była możliwa na podstawie badań obserwacyjnych prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Ograniczenia odnalezionych badań

- badanie *RAPID*, jedyna odnaleziona próba z randomizacją oceniająca preparat Respreeza została zaprojektowana w celu oceny densytometrycznej zmian gęstości tkanki płucnej, i choć w badaniu przeprowadzono ocenę czynności płuc przy użyciu bardziej tradycyjnych metod jak pomiary spirometryczne, a także ocenę parametrów klinicznych takich jak liczba zaostrzeń choroby, to badanie nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej do wykazania istotnego efektu w zakresie tych dodatkowych punktów końcowych – ich ocenę, także w zakresie śmiertelności przeprowadzono w ramach badań obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- w badaniu *RAPID*, w grupie placebo obserwowano większy odsetek pacjentów, którzy kończyli badanie przedwcześnie, niż w grupie interwencji: 18/87 (20,7%) vs 9/93 (9,7%) – według autorów badania, różnice te mogły wpłynąć na interpretację wyników oraz ocenę takich parametrów jak spirometria lub częstość zaostrzeń (zakładając, że pacjenci z bardziej postępującą chorobą, czyli z gorszymi parametrami spirometrycznymi i większą liczbą zaostrzeń częściej opuszczali badanie), zmniejszając liczbę pacjentów z gorszymi wynikami dla tych punktów końcowych w grupie placebo; ogółem obserwowana różnica w odsetku chorych, którzy zakończyli badanie przedwcześnie była istotna statystycznie ($p = 0,0456$);
- w porównaniu do badania *RAPID*, w którym wzięło udział łącznie 180 chorych, pozostałe uwzględnione badania kliniczne z randomizacją obejmowały znacznie mniejsze populacje

chorych – 77 w próbie *EXACTLE* oraz 56 w próbie *Dirksen 1999*, co mogło ograniczać wiarygodność wyników mniejszych badań; różnice mogły wpływać również na wyniki prowadzonych metaanaliz, w których większe badanie *RAPID* mogło mieć bardziej dokładne oszacowanie danego efektu, a więc otrzymywać większą wagę niż pozostałe badania;

- w badaniu *RAPID* analizując utratę gęstości tkanki płucnej wykazano, że leczenie uzupełniające pozwala wydłużyć o ponad 6 lat czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc (wymagającej przeszczepienia płuc lub prowadzącej do zgonu chorego), niemniej dotyczy to chorych z już rozwiniętą ciężką postacią POChP (FEV1 47%), przypuszczalnie wdrożenie leczenia przyczynowego na wcześniejszych etapach może przynieść nawet większe korzyści w opóźnianiu progresji rozedmy;
- w badaniu *Dirksen 1999* stosowano produkt *Alfalastin®* dożylnie w dawce 250 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie, co jest zbliżone do zalecanej dawki 60 mg/kg masy ciała co tydzień);
- w badaniach obserwacyjnych typu *pre/post Barros-Tizón 2012* i *Wencker 2001* analizowano kohorty chorych o umiarkowanych liczebnościach, odpowiednio 127 i 96 osób. Należy jednak mieć na uwadze, że zastosowany schemat badawczy, tj. intraindywidualne porównanie pomiarów powtórzonych w dwóch okresach czasowych, pozwala na uzyskanie wyższej mocy statystycznej w stosunku do porównań dwóch odrębnych grup pacjentów, w próbie o tej samej liczebności. Przyjęty schemat badawczy (tj. porównanie typu *pre/post*) w pewnym stopniu niweluje potrzebę kontroli różnic pomiędzy pacjentami, konieczną w innego typu badaniach bez randomizacji, pod względem takich czynników jak płeć, wiek, status palenia tytoniu lub współchorobowość, a także wyjściowe upośledzenie czynności płuc, czy też indywidualna podatność na częste występowanie zaostrzeń; większość z tych czynników może wprawdzie podlegać zmianom w czasie lecz są to zmiany działające w kierunku konserwatywnym (tj. wiek i postęp choroby będą bardziej zaawansowane w okresie ocenianego leczenia niż przed jego rozpoczęciem). Pojawia się natomiast ryzyko niedoszacowania wpływu terapii na badane parametry, jeżeli zakłócający wpływ zmian opisanych charakterystyk demograficznych i klinicznych w czasie byłby silny (czego można się spodziewać, jeżeli porównywane okresy leczenia i nieleczenia są długotrwałe);
- Badania *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* przeprowadzono biorąc pod uwagę wyjściowo tę samą kohortę pacjentów, uwzględnionych w rejestrze NHLBI, jednak przy odmiennych założeniach metodologicznych, wobec czego w analizie własnej opisywane są jako 2 odrębne badania; wyniki tych badań uzyskano jednak w większości u tych samych chorych;

- W badaniu *Wencker 2001* uwzględniona baza danych prospektywnie prowadzona w ramach badania IV fazy (postmarketingowego; *Wencker 1998*) obejmowała to samo źródło, z którego wyselekcjonowano pacjentów do kohorty leczonej, uwzględnionej w obserwacyjnym badaniu z grupą referencyjną *Seersholm 1997*, wyniki w badaniach *Wencker 2001* i *Seersholm 1997* pochodzą zatem częściowo od tych samych chorych;
- Badanie *Tonelli 2009* według autorów badania była zbyt mała (N = 124 vs 40, łączna liczba zdarzeń 9), a okres obserwacji zbyt krótki, by zapewnić moc statystyczną wystarczającą do wykrycia różnic w śmiertelności pomiędzy grupami.

15 Wnioski końcowe

Alfa-1 antytrypsyna jest główną w organizmie serpiną (inhibitorem proteinaz serynowych). Jej ciężki niedobór spowodowany jest uwarunkowaną genetycznie skłonnością do tworzenia polimerów AAT w hepatocytach, gdzie jest produkowana, co powoduje obniżenie jej stężenia do 10-15% wartości prawidłowych. Prowadzi to do zaburzenia równowagi proteiny-antyproteiny, a przede wszystkim brakiem hamowania głównej proteiny docelowej – elastazy neutrofilowej uwalnianej przez aktywowane neutrofile. Powoduje to nadmierne niszczenie struktury płuc i prowadzi do przyspieszonego rozwoju rozedmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc o wczesnym początku (poniżej 45 roku życia), a w konsekwencji znacznego skrócenia przeżycia (mediana około 55 lat). Jedyną możliwością leczenia przyczynowego jest uzupełnianie niedoboru tej serpiny za pomocą cotygodniowych wlewów ludzkiej osoczopochodnej alfa1-antytrypsyny. Schorzenie zaliczane jest do chorób rzadkich (*Orphanet 2016*), więc prowadzenie badań klinicznych może być utrudnione w tej chorobie z uwagi na małą liczbę potencjalnych kandydatów spełniających określone kryteria włączenia.

Zastosowanie w leczeniu uzupełniającego spowalnia progresję rozedmy płuc co potwierdzono we wiarygodnych badaniach z randomizacją oceniających utratę gęstości tkanki płucnej w tomografii komputerowej. Natomiast dowody dotyczące skuteczności w zakresie innych istotnych klinicznie punktów końcowych (śmiertelność, zaostrzenia POChP, czynność płuc) pochodzą z oceny większych kohort obserwowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (ciężkie niedobory AAT należą do grupy chorób rzadkich). Wyniki badania *RAPID* wskazują, że rozpoczęcie leczenia uzupełniającego u pacjentów z rozwiniętą już ciężką postacią POChP pozwala wydłużyć o ponad 6 lat czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc (wymagającej przeszczepienia płuc lub prowadzącej do zgonu chorego), przypuszczalnie wdrożenie leczenia przyczynowego na wcześniejszych etapach może przynieść nawet większe korzyści w opóźnieniu progresji rozedmy.

16 Załączniki

16.1 Densytometria płuc – pomiar gęstości tkanki płucnej w TK

Ocena efektywności klinicznej terapii z zastosowaniem alfa1-antytrypsyny, jak zresztą ocena każdej interwencji stosowanej w celu spowolnienia przebiegu POChP jest utrudniona, gdyż brak jest jednego wyróżnionego markera progresji tej choroby, a wolny przebieg tego schorzenia i dyskretne, wieloletnie pogarszanie rozedmy dodatkowo utrudniają ocenę progresji (Campos 2014). W początkowych badaniach koncentrowano się na ocenie parametru FEV₁, który jest parametrem bardzo zmiennym, a dodatkowo wyniki niektórych badań wskazywały na możliwość zmniejszenia śmiertelności chorych otrzymujących terapię bez wyraźnej poprawy FEV₁, dlatego poszukiwano kolejnych metod oceny progresji choroby (Campos 2014). Szczególną uwagę zwrócono na możliwość oceny gęstości tkanek płuc w obrazie tomografii komputerowej (densytometria), która pozwalała w stosunkowo krótkim czasie wykryć zmniejszenie ogólnej gęstości płuc. Zmiany gęstości płuc wykazywały korelację ze zmianami FEV₁, ogólnym stanem zdrowia, wydolnością ruchową oraz śmiertelnością, mogły więc zostać wykorzystane w ocenie progresji choroby (Campos 2014).

Metoda densytometryczna w obrazie CT polega na odtworzeniu trójwymiarowego obrazu płuc za pomocą serii skanów rentgenowskich. Obraz taki składa się z podstawowych jednostek objętości, zwanych woksalami (ang. *volumetric elements*, w skrócie *voxel*), a ich wartość odpowiada stopniu pochłaniania (lub rozpraszania, z ang. *attenuation*) promieniowania radiologicznego przez tkanki ciała. Wartość woksela jest więc proporcjonalna do gęstości radiologicznej (a w konsekwencji, ogólnej gęstości) analizowanej tkanki, którą z kolei można wyrazić w skali Hounsfielda (w odniesieniu do standardowych gęstości radiologicznych wody i powietrza) i opisywać za pomocą jednostki HU (z ang. *Hounsfield Unit*). W skali tej gęstość radiologiczna wody wynosi 0 HU, natomiast powietrza -1000 HU. Wartości bardziej ujemne wskazują więc na mniejszą, a bardziej dodatnie – na większą gęstość radiologiczną (Molteni 2011).

W badaniach oceniających postęp rozedmy najczęściej uzyskuje się obraz całych płuc w TK, co pozwala na wizualną ocenę obecności i ciężkości rozedmy, a następnie można oszacować wskaźniki densytometryczne w oparciu o rozkład częstości występowania wokseli, co ściśle jest związane z patomorfologiczną obecnością rozedmy. Gęstość płuc zmniejsza się wraz z postępem rozedmy, z powodu utraty masy płuc w związku z ciągłą proteolitycznym niszczeniem tkanki oraz wzrostem hiperinflacji (rozdęcia) płuc wtórnie do zmian w ich podatności. W praktyce, wykorzystując histogram (rozkład częstości występowania) wokseli można oszacować wskaźnik VI-950 (*voxel index*) definiowany jako odsetek wokseli poniżej

wartości -950 HU, który to powiększa się z progresją rozdemmy. Innym podejściem jest określenie punktu 15 percentyla (PD15), definiowanego jako wartość odcięcia, poniżej której jest rozmieszczonych na histogramie 15% wokseli o najniższej gęstości. Ten punkt odcięcia przesuwa się w kierunku coraz bardziej ujemnych wartości wraz ze wzrostem rozdemmy (*Parr 2004, Parr 2008, Parr 2017*). Wskaźnik PD15 został wybrany na podstawie wyników wcześniejszych badań oraz opinii ekspertów (*Parr 2009, Parr 2017*). Ponadto dostępne dane wskazują, że bardziej właściwym sposobem pomiaru jest wykonywanie badania TK przy pełnym wdechu (co odpowiada TLC), natomiast pomiary przy wstrzymanym wydechu (FRC) służą głównie ocenie pułapki powietrznej i są mniej przydatne w densytometrii, gdyż nie odróżniają obszarów o niskiej gęstości spowodowanych pułapką powietrzną od obszarów o niskiej gęstości z powodu rozdemmy (*Parr 2017*).

Należy podkreślić, że densytometria tkanki płucnej jest powszechnie uznawana za sposób oceny postępu rozdemmy, a powtarzalne pomiary gęstości płuc za pomocą TK zostały uznane za właściwy i klinicznie znaczący punkt końcowy w ocenie terapii uzupełniającej przy zastosowaniu alfa1-antytrypsyny i dopuszczone jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych (*Parr 2017, FDA 2009*).

16.2 Wyniki oceny RoB2

16.2.1 Badanie RAPID

Tabela 87. Szczegóły oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *RAPID*, według narzędzia RoB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>RAPID</i>
Oceniane porównanie		AAT vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Średnioroczna utrata gęstości tkanki płuc (TLC/FRC), średnioroczna częstość zaostrzeń POChP, ocena czynności płuc - zmiany należnej wartości FEV ₁ , wydolność fizyczna w teście ISWT, ocena jakości życia - zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ, ocena bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja wykonana przy użyciu komputerowego generatora liczb pseudolosowych
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja wykonana przez zewnętrzną firmę, pakiety z lekami dostarczano do ośrodków z oznaczeniem numeru pacjenta bez ujawniania jego przydziału
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki w ocenianych grupach były dobrze zbalansowane
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizy wykonano w populacji ITT, oraz dla części punktów końcowych w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), która stanowiła znaczną większość populacji ITT: 92/93 (98,9%) w grupie AAT oraz 85/87 (97,7%) w grupie PBO
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak dla analizy gęstości tkanki płucnej, tak dla pozostałych punktów końcowych	Analizę gęstości tkanki płucnej wykonano w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), która stanowiła znaczną większość populacji ITT: 92/93 (98,9%) w grupie AAT oraz 85/87 (97,7%) w grupie PBO Analizę częstości zaostrzeń, parametrów spirometrycznych, wydolności fizycznej oraz jakości życia wykonano w populacji ITT, podobnie jak analizę bezpieczeństwa
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
	Ogółem	
	Niskie	

16.2.2 Badanie EXACTLE

Tabela 88. Szczegóły oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu EXACTLE, według narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EXACTLE
Oceniane porównanie		AAT vs PBO
Oceniany punkt końcowy	Średnioroczna utrata gęstości tkanki płuc (TLC, metoda 1), średnioroczna częstość zaostreżeń POChP, ocena czynności płuc - średnioroczne zmiany wartości FEV1, ocena jakości życia - zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Kody randomizacji generowane komputerowo
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Kody randomizacji przesłane do danych ośrodków były utrzymywane w tajemnicy
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w większości charakterystyk wyjściowych, z wyjątkiem płci ($p = 0,021$)
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepione
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Punkty końcowe oceniano w populacji ITT oraz w populacji mITT, która stanowiła znaczną większość

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		populacji ITT: 36/38 (94,7%) w ramieniu AAT oraz 35/39 (89,7%) w ramieniu PBO
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak dla oceny gęstości tkanki płuc, tak dla pozostałych	Ocenę gęstości tkanki płucnej wykonano w populacji mITT, która stanowiła znaczną większość populacji ITT: 36/38 (94,7%) w ramieniu AAT oraz 35/39 (89,7%) w ramieniu PBO Ocenę zaostrzeń, ocenę parametrów spirometrycznych, ocenę jakości życia oraz ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

16.2.3 Badanie Dirksen 1999

Tabela 89. Szczegóły oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *Dirksen 1999*, według narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Dirksen 1999</i>	
Oceniane porównanie	AAT vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Średnioroczna utrata gęstości tkanki płuc (TLC/FRC), średnioroczne zmiany procenta należnej wartości FEV ₁ , ocena czynności płuc - średnioroczne zmiany procenta należnej wartości FEV ₁	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu metody minimalizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	Brak szczegółowych danych odnośnie procesu randomizacji - podano jedynie, że randomizację wykonano przy użyciu metody minimalizacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie podwójnie zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analizy prowadzono w populacji mITT, która obejmowała większość pacjentów poddanych randomizacji: 28/29 (96,6%) w grupie interwencji oraz 28/29 (96,6%) w grupie kontroli

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analizy prowadzono w populacji mITT, która obejmowała większość pacjentów poddanych randomizacji: 28/29 (96,6%) w grupie interwencji oraz 28/29 (96,6%) w grupie kontroli
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogółem		
Średnie		

16.2.4 Badanie Stocks 2006

Tabela 90. Szczegóły oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *Stocks 2006*, według narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Stocks 2006</i>	
Oceniane porównanie	Respreeza vs Prolastin	
Oceniany punkt końcowy	Biorównoważność, ocena bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Częściowo tak	W publikacji badanie opisano jako randomizowane nie podając dodatkowych szczegółów. Ocenę "częściowo tak" przyznano na podstawie opisu metodyki w innych podobnych badaniach przeprowadzonych przez autorów, w których randomizacji dokonano wybierając jedną z kopert (<i>Stocks 2006</i> : "Each site was provided with randomization envelopes in numerical order and with the randomization number visible on the outside.") lub stosując program komputerowy (<i>Chapman 2015</i> : "A randomisation list containing the assignment of patient number to treatment group (...) was generated by a computerised pseudo random number generator."), oraz tego, że w przeprowadzeniu badania uczestniczyła duża firma biotechnologiczna - ZLB Behring LLC - doświadczona w prowadzeniu RCT wysokiej jakości.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Częściowo tak	W publikacji nie podano szczegółów dotyczących utajnienia sekwencji alokacji. Ocenę "częściowo tak" przyznano na podstawie opisu metodyki w innych podobnych badaniach przeprowadzonych przez autorów, w których randomizacji dokonano wybierając jedną z kopert (<i>Stocks 2006</i> : "Each site was provided with randomization envelopes in numerical order and with the randomization number visible on the outside. Randomization envelopes were sent to the pharmacist with study medication.") lub stosując program komputerowy (<i>Chapman 2015</i> : "A randomisation list containing the assignment of patient number to treatment group (...) was generated by a computerised pseudo random number generator."), oraz tego,

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		że w przeprowadzeniu badania uczestniczyła duża firma biotechnologiczna - ZLB Behring LLC - doświadczona w prowadzeniu RCT wysokiej jakości.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	W publikacji zaprezentowano tabelę z wyjściowymi charakterystykami obu ramion badania. Autorzy stwierdzili, że grupy zasadniczo są do siebie podobne z wyjątkiem wieku (średni wiek [SD]: Zemaira = 50 [7], Prolastin = 56 [9], p = 0,0095) oraz płci (odsetek mężczyzn: Zemaira = 70%, Prolastin = 50%, różnica nieistotna statystycznie). Przyczyną tego mogła być mała liczebność grup (30 vs 14).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie. W związku z tym że leczenie w grupie kontrolnej wymagało dwukrotnie większej objętości infuzji i miało inny wygląd, oba leki były podawane w dwóch, nieprzezroczystych opakowaniach z tym, że grupa interwencyjna z drugiej kroplówki otrzymywała 0,9% roztwór NaCl. ("The α 1-PI infusion was divided into 2 opaque intravenous bags in the hospital pharmacy and normal saline was added to the second bag to equalize the infusion volumes if the subject was randomized to the study drug.").
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie. W związku z tym że leczenie w grupie kontrolnej wymagało dwukrotnie większej objętości infuzji i miało inny wygląd, oba leki były podawane w dwóch, nieprzezroczystych opakowaniach z tym, że grupa interwencyjna z drugiej kroplówki otrzymywała 0,9% roztwór NaCl. ("The α 1-PI infusion was divided into 2 opaque intravenous bags in the hospital pharmacy and normal saline was added to the second bag to equalize the infusion volumes if the subject was randomized to the study drug.").
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Wyniki analizowano w populacji ITT wśród pacjentów z dostępnymi danymi.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wyniki były dostępne dla 27-29/30 (90-97%) i 13-14/14 (93-100%) pacjentów. Badanie ukończyło 43 (98%) pacjentów (1 zgon w grupie kontrolnej). Dane w ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w przeliczeniu na liczbę infuzji (301 vs 142).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Wyniki oceniano odpowiednią metodą ("Serum antigenic α 1-PI levels were measured by nephelometry (Behring Nephelometer Analyzer, Behring Diagnostics, Westwood, MA) using a true laboratory standard (in-house standard serum calibrated against the M1(V213) standard)"). Szczegółowe definicje zdarzeń niepożądanych nie zostały przedstawione w opisie metodyki badania. Ciężkie AEs obejmowały zdarzenia kończące się zgonem, zagrażające życiu, prowadzące do trwałej niepełnosprawności lub prowadzące do hospitalizacji lub wydłużenia hospitalizacji. Pozostałe były oceniane przez badacza jako łagodne, umiarkowane lub poważne, a także jako związane lub niezwiązane ze stosowanym leczeniem.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Nie
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Brak danych w przypadku oceny bioróżnorodności, nie dla oceny bezpieczeństwa	W przypadku oceny bioróżnorodności podano jedynie informację o laboratorium, które wykonywało analizę ("Assays of serum α 1-PI levels and ELF analytes were performed by Mark Brantly (Alpha1-Antitrypsin Genetics Laboratory, University of Florida, Gainesville, FL)"). Badanie opisano jako podwójnie zaślepienie. W związku z tym że leczenie w grupie kontrolnej wymagało dwukrotnie większej objętości infuzji i miało inny wygląd, oba leki były podawane w dwóch, nieprzezroczystych opakowaniach z tym, że grupa interwencyjna z drugiej kroplówki otrzymywała 0,9% roztwór NaCl. ("The α 1-PI infusion was divided into 2 opaque intravenous bags in the hospital pharmacy and normal saline was added to the second bag to equalize the infusion

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		volumes if the subject was randomized to the study drug.").
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Wyniki analizy przedstawiono zgodnie z planem opisanym w sekcji dotyczącej metodyki. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zostały przedstawione w sposób opisowy zgodnie z planem zamieszczonym w sekcji "Statistical methods"
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Wyniki analizy przedstawiono zgodnie z planem opisanym w sekcji dotyczącej metodyki. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zostały przedstawione w sposób opisowy zgodnie z planem zamieszczonym w sekcji "Statistical methods"
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wyniki analizy przedstawiono zgodnie z planem opisanym w sekcji dotyczącej metodyki. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zostały przedstawione w sposób opisowy zgodnie z planem zamieszczonym w sekcji "Statistical methods"
Ogółem		
Niskie		

16.3 Wyniki oceny NOS dla badań kohortowych

16.3.1 Schouten 2021

Tabela 91. Ocena jakości w skali NOS – badanie Schouten 2021.

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Dobór pacjentów (D)		
Reprezentatywność kohorty eksponowanej (oceniana interwencją)	1/1	Duży rejestr pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem, bez względu na leczenie/nieleczenie
Selekcja kohorty nieeksponowanej (interwencja kontrolna)	1/1	
Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	
Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	
Porównywalność (P)		
Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	2/2	<i>Data was stratified by country, categorical variables were reported as numbers and percentages, continuous variables as mean±SD. Linear mixed effects models were used to determine the annual decline in “post-bronchodilator” FEV1 values of the two groups of ZZ-AATD patients, those with and without augmentation therapy. For the linear mixed effects models, “post-bronchodilator” FEV1 at the different timepoints is the dependent variable, and as fixed effects we used treatment modality, follow-up duration and the interaction between follow-up duration and treatment, sex, age at follow-up moment and pack-years of previous smoking. To model the within-patient correlation we used random intercepts and slopes terms. To determine if therapy has an effect on the decline of FEV1, the likelihood ratio test was used.</i>
Wyniki (W)		
Ocena wyniku	1/1	rejestr
Okres obserwacji	1/1	włączano pacjentów z dostępnymi wynikami dla ≥4 lat obserwacji; większość pacjentów włączonych do badania miała wiele pomiarów wartości FEV1 w okresie obserwacji w okresie obserwacji >8 lat, ze średnią 6,1 wartości FEV1 dla analizy; średni okres obserwacji w grupie nieleczzonej wyniósł 8,60 lat (SD: 3,34), a w grupie leczonej 8,59 lat (SD: 2,62)
Kompletność obserwacji	1/1	opisano przepływ dostępności danych
SUMA:		D: 4/4, P: 2/2, W: 3/3 – 9/9

16.3.2 Rahaghi 2020

Tabela 92. Ocena jakości w skali NOS – badanie *Rahaghi 2020*.

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Dobór pacjentów (D)		
Reprezentatywność kohorty eksponowanej (oceniana interwencja)	1/1	Duży rejestr pacjentów z ciężkim wrodzonym niedoborem, bez względu na leczenie/nieleczenie
Selekcja kohorty nieeksponowanej (interwencja kontrolna)	1/1	
Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	
Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	
Porównywalność (P)		
Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	2/2	<i>Multivariable regressions were performed to examine the impact of baseline differences in demographics using age, sex, smoking pack-years, FEV1% predicted, DLCO % predicted, TLC % predicted, education, and BMI between augmented and non-augmented populations</i>
Wyniki (W)		
Ocena wyniku	1/1	rejestr
Okres obserwacji	1/1	
Kompletność obserwacji	1/1	mały odsetek <i>drop outs</i> , opisano przyczyny
SUMA:		D: 4/4, P: 2/2, W: 3/3 – 9/9

16.3.3 Vreim 1998

Tabela 93. Ocena jakości w skali NOS – badanie *Vreim 1998*.

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Dobór pacjentów (D)		
Reprezentatywność kohorty eksponowanej (oceniana interwencja)	1/1	
Selekcja kohorty nieeksponowanej (interwencja kontrolna)	1/1	
Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	
Porównywalność (P)		
Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	2/2	<i>receipt of a lung transplant was treated as a time-varying covariate</i> <i>the baseline or first available postbronchodilator measurement of FEV1% predicted was used as a covariate in the survival models</i>
Wyniki (W)		
Ocena wyniku	1/1	
Okres obserwacji	1/1	
Kompletność obserwacji	1/1	mały odsetek wykluczonych, opisano przyczyny
SUMA:		D: 4/4, P: 2/2, W: 3/3 – 9/9

16.3.4 Tonelli 2009

Tabela 94. Ocena jakości w skali NOS – badanie *Tonelli 2009*.

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Dobór pacjentów (D)		
Reprezentatywność kohorty eksponowanej (oceniana interwencja)	0/1	ochotnicy zgłaszający się do rejestru
Selekcja kohorty nieekspozowanej (interwencja kontrolna)	1/1	
Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	
Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	
Porównywalność (P)		
Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	2/2	<i>The analysis of mortality at 5 years was performed with the use of logistic regression with age, gender, baseline FEV1, presence of COPD and smoking status as covariates</i>
Wyniki (W)		
Ocena wyniku	1/1	
Okres obserwacji	1/1	

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Kompletność obserwacji	1/1	mały odsetek wykluczonych, opisano przyczyny
SUMA:		D: 3/4, P: 2/2, W: 3/3 – 8/9

16.3.5 Seersholm 1997

Tabela 95. Ocena jakości w skali NOS – badanie *Seersholm 1997*.

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych	Komentarz
Dobór pacjentów (D)		
Reprezentatywność kohorty ekspozowanej (oceniata interwencja)	0/1	wyselekcjonowane grupy – np. musieli być niepalący
Selekcja kohorty nieekspozowanej (interwencja kontrolna)	0/1	pacjenci z innego kraju
Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	
Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	
Porównywalność (P)		
Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	2/2	<i>The decline in FEV1 was analysed by random effects modelling [15, 16], which included age at entry and follow-up time as covariates, treatment (Denmark versus Germany), gender, and initial FEV1 as fixed parameters, and the individual patients as random effects parameters</i>
Wyniki (W)		
Ocena wyniku	1/1	
Okres obserwacji	1/1	
Kompletność obserwacji	0/1	nie podano info o przepływie dla kohorty nieleczonych
SUMA:		D: 2/4, P: 2/2, W: 2/3 – 6/9

16.4 Wyniki oceny NICE dla badań bez grupy kontrolnej

Tabela 96. Szczegółowa ocena jakości w skali NICE – badania obserwacyjne *pre/post*.

Badanie	Czy badanie było wieloośrodkowe?	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Czy badanie było prospektywne?	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	Podsumowanie oceny
<i>Barros-Tizón 2012</i>	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	6/8
<i>Wencker 2001</i>	tak	tak	tak	tak	nie	nie*	tak	nie	6/8

* dane z okresu przed leczeniem pochodziły z centralnie prowadzonego rejestru chorych z ciężkim AATD, natomiast dane z okresu leczenia gromadzone były prospektywnie w ramach badania IV fazy.

16.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 97. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego raportu.

<i>Brantly 2019</i>	<i>Casas 2015</i>	<i>Chapman 2009</i>	<i>Chen 2007</i>	<i>Edgar 2017</i>	<i>Gøtzsche 2016</i>	<i>Kaplan 2010</i>	<i>Marciniuk 2012</i>	<i>Chukowry 2019</i>	<i>Heresi 2008</i>	<i>Kueppers 2011</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]										
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]										
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO autorzy raportują o sporządzeniu protokołu zawierającego plan analizy statystycznej; nie wspomniano jednak, czy zawarto w nim informacje odnośnie pytania, na jakie ma odpowiedzieć przegląd, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia i ocena ryzyka błędu systematycznego	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO protokół zarejestrowano w internetowej międzynarodowej bazie danych PROSPERO (CRD42015019354)	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO autorzy informują o sporządzonym i opublikowanym wcześniej protokole oraz komentują powstałe różnice pomiędzy protokołem a opracowaniem wtórnym; nie odnaleziono informacji świadczących o tym, by protokół był zarejestrowany	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]										
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Włączano badania RCT i nie-RCT; warunkiem	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO włączano głównie badania RCT, ale dodatkowo	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

<i>Brantly 2019</i>	<i>Casas 2015</i>	<i>Chapman 2009</i>	<i>Chen 2007</i>	<i>Edgar 2017</i>	<i>Gøtzsche 2016</i>	<i>Kaplan 2010</i>	<i>Marciniuk 2012</i>	<i>Chukowry 2019</i>	<i>Heresi 2008</i>	<i>Kueppers 2011</i>
		włączenia badania było zawarcie porównania skuteczności terapii uzupełniającej AAT i komparatora wraz z wynikami długoterminowej analizy ocenianego punktu końcowego		włączono również serie przypadków i badania obserwacyjne	badacze uwzględnili w publikacji tylko badania RCT					

Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]

CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
przeszukiwane bazy danych: PubMed dodatkowo przeszukiwano: referencje opracowania wtórnego <i>Tonnelli 2010</i> , dla którego wykonano aktualizację podano słowa kluczowe nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych zastosowano restrykcje czasowe (włączano publikacje od 2010)	przeszukiwane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library dodatkowo przeszukiwano: referencje włączonych publikacji podano słowa kluczowe nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych zastosowano restrykcje czasowe (włączano publikacje od 1985 do 2013)	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library dodatkowo przeszukiwano: referencje włączonych publikacji, abstrakty konferencyjne podano słowa kluczowe nie zastosowano restrykcji językowych ani czasowych	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: BIOSIS Previews, EMBASE, MEDLINE za pomocą systemu wyszukiwania DIALOG, równoległe: PubMed i Cochrane Library oraz dodatkowo między innymi bazy danych University of York Centre for Reviews and Dissemination, Google i Yahoo podano słowa kluczowe zastosowano restrykcje językowe i czasowe w	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: MEDLINE, MEDLINE In Process and EMBASE (via Ovid), Cochrane Library (Wiley) CENTRAL, CDSR, HTA, EED, and DARE dodatkowo przeszukano: referencje włączonych publikacji, abstrakty doniesień konferencyjnych (Conference Proceedings Citation Index via Web of Science and British Library's	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: CENTRAL, PubMed; przeszukiwano także bazę ClinicalTrials.gov przedstawiono strategię wyszukiwania oraz informacje o restrykcjach językowych	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: PubMed, Cochrane Library przedstawiono strategię wyszukiwania oraz informacje o restrykcjach językowych	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, the Canadian Medical Association InfoBase and the National Guideline Clearinghouse dodatkowo przeszukiwano: referencje włączonych publikacji zastosowano restrykcje językowe (włączano publikacje w języku angielskim) zastosowano restrykcje czasowe (włączano publikacje z ostatnich 20 lat)	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library nie podano informacji o restrykcjach językowych zastosowano restrykcje czasowe (włączano publikacje z lat 1966-2007)	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO przeszukiwane bazy danych: MEDLINE, the Cochrane library dodatkowo przeszukiwano: referencje włączonych publikacji, abstrakty konferencyjne podano słowa kluczowe nie zastosowano restrykcji czasowych i językowych

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

<i>Brantly 2019</i>	<i>Casas 2015</i>	<i>Chapman 2009</i>	<i>Chen 2007</i>	<i>Edgar 2017</i>	<i>Gøtzsche 2016</i>	<i>Kaplan 2010</i>	<i>Marciniuk 2012</i>	<i>Chukowry 2019</i>	<i>Heresi 2008</i>	<i>Kueppers 2011</i>
			przypadku poszczególnych baz	ZETOC), badania w toku (<i>Clinical-Trials.gov</i> i <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i>)			zastosowano restrykcje czasowe (włączano publikacje z lat 01.01.1980 – 08.09.2011)			
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]										
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]										
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]										
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]										
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]										
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]										
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]										

Brantly 2019	Casas 2015	Chapman 2009	Chen 2007	Edgar 2017	Gøtzsche 2016	Kaplan 2010	Marciniuk 2012	Chukowry 2019	Heresi 2008	Kueppers 2011
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO nie przedstawiono oddzielnie podsumowania wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT,	NIE SPEŁNIONO autorzy ze względu na niejednorodność badanych populacji i schematów przedstawili wyniki każdego z włączonych badań jedynie w formie narracyjnej	SPEŁNIONO heterogeniczność prób testowano za pomocą testu I^2 oraz Chi-Square; brak istotnej heterogeniczności badań	SPEŁNIONO heterogeniczność prób testowano za pomocą testu I^2 oraz Chi-Square; brak istotnej heterogeniczności badań	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
<p>Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]</p>										
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO autorzy przedyskutowali jakość ocenianych badań, jednak nie przeprowadzili analizy potencjalnego wpływu RoB	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO autorzy zamieścili ocenę RoB oraz dyskusję dotyczącą potencjalnego wpływu na wyniki metaanalizy	SPEŁNIONO autorzy zamieścili ocenę RoB oraz dyskusję dotyczącą potencjalnego wpływu na wyniki metaanalizy	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
<p>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</p>										
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Brantly 2019	Casas 2015	Chapman 2009	Chen 2007	Edgar 2017	Gøtzsche 2016	Kaplan 2010	Marciniuk 2012	Chukowry 2019	Heresi 2008	Kueppers 2011
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]										
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO heterogeniczność prób dla punktu końcowego oceniającego FEV ₁ testowano za pomocą modelu efektów losowych (<i>random effects model</i>): otrzymane p=0,012; przedyskutowano czynniki wpływające na heterogeniczność	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO zbadano potencjalne źródła heterogeniczności i przedstawiono wyniki	SPEŁNIONO zbadano potencjalne źródła heterogeniczności i przedstawiono wyniki	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]										
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]										
SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak zewnętrznego finansowania oraz podali potencjalne konflikty interesów	SPEŁNIONO Nie sprecyzowano źródeł finansowania badania, podano informacje o konflikcie interesów	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak zewnętrznego finansowania oraz podali potencjalne konflikty interesów	SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz potencjalne konflikty interesów	SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz potencjalne konflikty interesów	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak zewnętrznego finansowania oraz podali potencjalne konflikty interesów	SPEŁNIONO Przegląd nie był finansowany ze źródeł zewnętrznych, podano potencjalne konflikty interesów	SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania przeglądu, podano potencjalne konflikty interesów	SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz podali potencjalne konflikty interesów
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

16.6 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.6.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2020).

Tabela 98. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 99. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 100. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 101. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna	T/PT	Pośrednie	Pośrednie	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 102. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 103. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 104. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

16.6.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 105. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.6.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 106. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

16.6.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 107. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).**Dobór pacjentów**

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędów- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 108. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

16.6.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 109. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

16.6.1 Kwestionariusz SF-36

Kwestionariusz SF-36 (*Medical Outcomes Study Short-Form 36-item questionnaire*) jest powszechnie stosowany do oceny jakości życia zależnej od zdrowia. Kwestionariusz ten składa się z 8 zakresów (dziedzin), które oceniają: ból fizyczny (BP, z ang. *bodily pain*), ogólne zdrowie (GH, z ang. *general health*), ogólne zdrowie psychiczne (MH, z ang. *general mental health*), funkcjonowanie fizyczne – jego ograniczenia wynikające z problemów zdrowotnych (PF, z ang. *physical functioning*), ograniczenia funkcjonowania w grupie wynikające z problemów emocjonalnych (RE, z ang. *role-emotional*), ograniczenia funkcjonowania w grupie wynikające z powodu fizycznych problemów zdrowotnych (RP, z ang. *role-physical*),

funkcjonowanie w społeczeństwie – jego ograniczenia wynikające z powodu problemów fizycznych lub emocjonalnych (SF, z ang. *social functioning*), witalność – energia i zmęczenie (VT, z ang. *vitality*).

Możliwy do uzyskania wynik mieści się w zakresie od 0 do 100, z wyższym wynikiem wskazującym lepszą jakość życia. Zmiana o 5 punktów w którejkolwiek części jest uznawana za najmniejszą, istotną klinicznie zmianę. Z ocenianych 8 dziedzin można skomponować dwie skale, jedną oceniającą komponent fizyczny (PCS, z ang. *physical component summary*) oraz drugą oceniającą komponent psychiczny (MCS, z ang. *mental component summary*) – obie skonstruowane są w ten sposób, że w ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych uzyskują średni wynik 50 (SD: 10), a wszelkie wyniki większe lub mniejsze od 50 odbiegają od średniej (Ware 1992).

Sposób interpretacji: Wyższe wartości wiążą się z lepszą jakością życia, zaś ich zmniejszenie – z pogorszeniem.

16.6.2 Kwestionariusz SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire)

Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego został zaprojektowany do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zawiera on 76 pytań przedstawionych w 3 skalach: objawy, aktywność i wpływ na życie, z których oblicza się pojedynczy wynik (niezależny od pacjenta i badania). Poszczególnym odpowiedziom na pytania jest przypisana otrzymana doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Wynik całkowity (T, *total*) otrzymany za pomocą SGRQ oraz wyniki dla poszczególnych podskali mogą znajdować się między 0 (najmniejsze upośledzenie jakości życia) a 100 (największe upośledzenie jakości życia). Chory może wypełniać kwestionariusz samodzielnie (*ATS 2009, Jones 1991, Kuźniar 2000*). Minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi 4 jednostki (*Jones 2005*).

16.6.3 Incremental Shuttle Walking Test (ISWT)

Celem testu ISWT jest sprawdzenie jak daleko i jak szybko osoba badana potrafi przejść, bez zatrzymywania się na odpoczynek, próbując nadążyć za serią sygnałów czasowych. Test stymuluje wysiłek układu krążeniowego i umożliwia ocenę jego wydolności. Pacjent jest proszony o poruszanie się pomiędzy dwoma pachołkami ustawionymi w odległości 9 metrów od siebie (dystans do pokonania wynosi 10 metrów), w tempie zgodnym z sygnałem dźwiękowym. Na początku tempo jest bardzo wolne, krok za krokiem. Tempo stopniowo zwiększa się i pacjent musi iść coraz szybciej, aż do momentu, w którym nie jest w stanie nadążyć z ustalonym tempem lub do momentu zbyt dużej duszności lub zbyt dużego uczucia zmęczenia, uniemożliwiającego kontynuowanie. Test jest kończony również w przypadku, gdy tętno serca pacjenta wynosi 85% wartości maksymalnej ($210 - 0,65 \times \text{wiek}$) lub wystąpią jakiegokolwiek oznaki lub objawy: ból w klatce piersiowej stanowiący podejrzenie o wystąpienie dławicy piersiowej, zburzenia umysłowe lub brak koordynacji ruchowej, zamroczenie, nietolerowana duszność, kurcze nóg lub skrajne zmęczenie mięśni nóg, utrzymujące się $\text{SpO}_2 < 85\%$, wszelkie inne kliniczne przyczyny (*ALF 2009, ARTP 2013, Singh 1992*).

Test składa się z 12 poziomów, każdy trwający 1 minutę z minimalnym tempem 1,2 mile na godzinę, do maksymalnego tempa 5,3 mil na godzinę. Po zakończeniu testu pacjent jest proszony o wolne przejście jeszcze kilku okrążeń w celu uspokojenia akcji serca, a następnie o 10-minutowy odpoczynek. Test powinien być wykonany dwukrotnie w różnych punktach czasowych, najlepiej w okresie do tygodnia, jeśli test powtarzany jest tego samego dnia, przed ponownym jego rozpoczęciem musi upłynąć przynajmniej 30 minut odpoczynku. W trakcie testu nie można zachęcać i motywować pacjenta do kontynuowania

wysiłku. Cały test jest nagrywany. Bezpośrednie przed rozpoczęciem testu oraz od razu po jego zakończeniu wykonuje się pomiary saturacji tlenem (SpO₂)%, ciśnienia tętniczego krwi i tętna, duszności. Zapisuje się liczbę wykonanych okrążeń (pokonany dystans) oraz przyczynę przedwczesnego zakończenia testu (odpowiedź pacjenta) (ALF 2009, ARTP 2013).

Pacjent proszony jest o założenie wygodnego ubioru i butów, nie może wykonywać energicznych ćwiczeń w czasie 2 godzin przed testem oraz powinien unikać dużych spożycia dużych posiłków przed testem (ALF 2009, ARTP 2013).

Zmiana odległości pokonywanej w ISWT może być wykorzystywana do oceny skuteczności programu treningowego lub analizy wydolności wysiłkowej w czasie. Poprawa wyniku ISWT o 47,5 metrów u chorych na POChP wskazuje, że chorzy mają się „nieco lepiej”, poprawa o 78,7 m oznacza, że mają się „lepiej” (Singh 2008).

16.7 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Barros-Tizón2012** Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6(2):67-78
- Chapman2015** Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (london, england)* 2015; 386(9991):360-368
- Dirksen1999** Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999; 160(5 Pt 1):1468-1472
- Dirksen2009** Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33(6):1345-1353
- Greulich 2018** Greulich T, Chlumsky J, Wencker M, Vit O, Fries M, Chung T, Shebl A, Vogelmeier C, Chapman KR, McElvaney NG. Safety of biweekly α (1)-antitrypsin treatment in the RAPID programme. *Eur Respir J* 2018; 52(5)
- McElvaney1997** McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UBS, Brantly ML, Schluchter MD, Crystal RD. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute registry of α 1-antitrypsin deficiency. *CHEST* 1997; 111(2):394-403
- McElvaney 2017** McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, Hernandez P, Chlumsky J, Teschler H, Ficker JH, et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *The lancet Respiratory medicine* 2017; 5(1):51-60
- Parr2009** Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Res* 2009; 10
- Rahaghi 2020** Rahaghi FF, Monk R, Ramakrishnan V, Beiko T, Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Improves Survival in Severely Deficient Patients with Predicted FEV1 Between 10% and 60%: A Retrospective Analysis of the NHLBI Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15:3193-3199
- Schluchter 1994** Schluchter MD, Barker AF, Crystal RG, Robbins RA, Stocks JM, Stoller JK, Wu MC, Bengali Z, Vreim CE, Rothgeb A, Snider GL, Detre K, Reynolds HY, Tockman MS, Wittes J, Buist AS, Burrows B, Cohen A, Fallat RJ. A registry of patients with severe deficiency of alpha1-antitrypsin: Design and methods. *CHEST* 1994; 106(4):1223-1232
- Schouten 2021** Schouten IGM, Kasteleyn MJ, Tsonaka R, Bals R, Turner AC, Ferrarotti I, Corsico AG, Lara B, Miravittles M, Stockley RA, et al. Long-term effect of α 1-antitrypsin augmentation therapy on the decline of fev1 in deficient patients: an analysis of the air database. *ERJ open research* 2021; 7(3) 00194-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00194-2021>
- Seersholm1997** Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. Eur Respir J* 1997; 10(10):2260-2263

- Stockley 2010** Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respiratory research* 2010; 11:136
- Stockley 2007** Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P, Stolk J, Konietzko N, Chapman KR, Dirksen A, Houtsebaut J, Jardim J, Menga G, Vogelmeier C, Zielinski J, Ainslie G, Russi EW, Campbell E, Epton M, Schmid K, Krams A, Zolubas M, Saarelainen S, Burdon J. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J* 2007; 29(3):582-586
- Stocks2006** Stocks JM, Brantly M, Pollock D, Barker A, Kueppers F, Strange C, Donohue JF, Sandhaus R. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD* 2006; 3(1):17-23
- Stoller2003** Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, O'Neil K, Sandhaus R, Crystal RG. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest* 2003; 123(5):1425-1434
- Tonelli2009** Tonelli AR, Rouhani F, Li N, Schreck P, Brantly ML. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4:443-452
- Vreim1998** Vreim CE, Wu M, Crystal RG, Buist AS, Burrows B, Cohen AB, Fallat RJ, Gadek JE, Rousell RH, Schwartz RS, Turino GM, Schluchter MD, Stoller JK, Wiedemann HP, Williams GW, Barrett DM, Beck GJ, Midcalf V, Moore B, Sartori P, Sherer SG, Zhang R, Petty TL, Tomashefski JF Jr, Brantly ML, Hildesheim J, Rundquist B, Sandhaus RA, Bell CW, Berend J, Begle B, Erb D, Seidman J, Sherman S, Cameron B, Weinberger S, Rosenberg M, Johnston R, Rosenberg M, Arroliga AC, Meeker DP, Mehta A, Laskowski D, Ryan J, Loftin JP, Johnson K, Kotch A, Clark T, Epstein PE, Del Buono P, Sandblom RE, Hert RC, DeMaine JB, Colar L, Eichenhorn MS, McMahan JP, Breite WM, Webb-Johnson D, Corbett J, McManus D, Krowka MJ, Zeiger T, Prakash UB, Staats T, Strange C, Baumann M, Judson M, Oser R, Soskel NT, Smith V, Killian DN, Demicco W, Golden L, Hitchcock R, Moss J, Chu SC, McElvaney NG, Barnes P, O'Neil K, Holden D, Meth BM, Ashburn RW, Forrester J, Sarlin RF, Sen RS, Walsh TE, Jones S, Drake J. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of α 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1):49-59
- Wencker2001** Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest* 2001; 119(3):737-744

16.8 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- | | |
|--|--|
| <p>Alpha1-proteinase inhibitor for alpha1-antitrypsin deficiency. <i>MED LETT DRUGS THER</i> 1988; 30(761):29-30</p> | <p>Opracowanie wtórne - skrótowy opis stosowania AAT w leczeniu AATD, krótka charakterystyka choroby, badań klinicznych, zdarzeń niepożądanych - jednocześnie opracowanie nie spełniało kryteriów przeglądu systematycznego</p> |
| <p>Augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency. <i>LANCET</i> 1988; 2(8620):1119-1120</p> | <p>Opracowanie wtórne - krótka notatka odnośnie stosowania terapii uzupełniającej u pacjentów, która przytacza wyniki innych badań</p> |
| <p>Barker AF, Campos MA, Brantly ML, Stocks JM, Sandhaus RA, Lee D, Steinmann K, Lin J, Sorrells S. Bioequivalence of a Liquid Formulation of Alpha(1)-Proteinase Inhibitor Compared with Prolastin®-C (Lyophilized Alpha(1)-PI) in Alpha(1)-Antitrypsin Deficiency. <i>COPD</i> 2017; 14(6):590-596</p> | <p>Nieodpowiednia interwencja – badanie kliniczne nowej postaci AAT (liofilizowanej); leczenie nie było prowadzone w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W badaniu porównywano 2 postaci AAT, płynną i liofilizowaną, pod względem</p> |

<p>Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist AS. Replacement therapy for hereditary alpha1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. <i>Chest</i> 1994; 105(5):1406-1410</p> <p>Bradi AC, Audisho N, Casey DK, Chapman KR. Alpha-1 antitrypsin deficiency in Canada: regional disparities in diagnosis and management. <i>COPD</i> 2015; 12 Suppl 1:15-21</p> <p>Burdon JG, Brenton S, Hocking V, Knight KR, Ayad M, Cook L, Janus ED. Decline in FEV1 in patients with PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency: the Australian experience. <i>Respirology</i> 2002; 7(1):51-55</p> <p>Campos MA, Alazemi S, Zhang G, Salathe M, Wanner A, Sandhaus RA, Baier H. Clinical characteristics of subjects with symptoms of alpha1-antitrypsin deficiency older than 60 years. <i>Chest</i> 2009; 135(3):600-608</p> <p>Campos MA, Alazemi S, Zhang G, Wanner A, Salathe M, Baier H, Sandhaus RA. Exacerbations in subjects with alpha-1 antitrypsin deficiency receiving augmentation therapy. <i>Respir Med</i> 2009; 103(10):1532-1539</p> <p>Campos MA, Geraghty P, Holt G, Mendes E, Newby PR, Ma S, Luna-Diaz LV, Turino GM, Stockley RA. The biological effects of double-dose alpha-1 antitrypsin augmentation therapy a pilot clinical trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2019; 200(3):318-326</p> <p>Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, Strange C, Chen J, Griffin R, Wang-Smith L, Brantly ML. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). <i>COPD</i> 2013; 10(6):687-695</p> <p>Campos MA, Runken MC, Davis AM, Johnson MP, Stone GA, Buikema AR. Impact of a Health Management Program on Healthcare Outcomes among Patients on Augmentation Therapy for Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: An Insurance Claims Analysis. <i>Adv Ther</i> 2018; 35(4):467-481</p> <p>Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Sliwinski P, Wajda B, Czajkowska-Malinowska M. The national alpha-1 antitrypsin deficiency registry in Poland. <i>COPD</i> 2015; 12 Suppl 1:22-26</p> <p>Conrad A, Janciauskiene S, Köhnlein T, Fuge J, Ivanyi P, Tudorache I, Gottlieb J, Welte T, Fuehner T. Impact of alpha 1-antitrypsin deficiency and prior augmentation therapy on patients' survival after lung transplantation. <i>Eur Respir J</i> 2017; 50(3)</p>	<p>równoważności biologicznej (bioequivalence), bezpieczeństwa i immunogenności. Brak porównania z brakiem leczenia.</p> <p>Nieprawidłowy rodzaj badania – w próbie uwzględniono <25 leczonych pacjentów</p> <p>Nieodpowiedni komparator – dla wyników wzdluznych brak porównania z brakiem leczenia</p> <p>Nieodpowiednia interwencja - w badaniu badano tempo zmniejszenia czynności płuc, wyrażonej parametrem spirometrycznym FEV1 - oceniano naturalny przebieg choroby i ocena terapii uzupełniającej nie była przedmiotem badania</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania <i>Campos 2009</i>; analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku pacjentów (< 50, 50-59, > 59 lat).</p> <p>Nieodpowiedni komparator – brak porównania do grupy nieleczonej lub stanu nieleczenia (okresu sprzed rozpoczęcia terapii); badanie opisuje charakterystykę zaostrzeń w kohorcie chorych poddawanych AAT</p> <p>Nieodpowiednia interwencja – Badanie kliniczne (nie obserwacyjne) oceniające możliwość stosowania podwojonej dawki AAT (120 mg/kg/tydz)</p> <p>Nieprawidłowy komparator – porównanie dwóch różnych dawek produktu Prolastin-C: 120 mg/kg vs 60 mg/kg (dawka rekomendowana)</p> <p>Nieodpowiedni komparator – brak porównania do grupy nieleczonej lub stanu sprzed rozpoczęcia leczenia (wszyscy pacjenci przyjmowali AAT, ocenie podlegał wpływ dodatkowej interwencji polegającej na dodatkowym wsparciu pacjentów (Health Management Program Prolastin Direct: edukacja, koordynacja leczenia itp.) na zaostrzenia i zużycie zasobów.</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji opisano wybraną charakterystykę pacjentów uwzględnionych w polskim rejestrze chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny, ale nie przedstawiono informacji o ewentualnym leczeniu uzupełniającym, które otrzymywaliby pacjenci, ani informacji o skuteczności czy bezpieczeństwie takiego leczenia</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia ocenę przeżycia chorych po przeszczepie płuc w podziale na grupy otrzymujące wcześniej terapię uzupełniającą, lub nie otrzymujących takiej terapii - w badaniu nie jest więc oceniana bezpośrednio skuteczność kliniczna terapii (brak oceny w trakcie jej prowadzenia), a skuteczność przeszczepu płuc</p>
---	---

- Dirksen A, Friis M, Olesen KP, Skovgaard LT, Sørensen K. Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol* 1997; 38(5):826-832
- Eden E, Hammel J, Rouhani FN, Brantly ML, Barker AF, Buist AS, Fallat RJ, Stoller JK, Crystal RG, Turino GM. Asthma features in severe alpha1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest* 2003; 123(3):765-771
- Eriksson S, Wu MC. Aspects of treatment in alpha 1-antitrypsin deficiency: insights derived from a Swedish PIZZ series. *Eur Respir J Suppl* 1990; 9:39s-43s
- Fähndrich S, Biertz F, Karch A, Kleibrink B, Koch A, Teschler H, Welte T, Kauczor H-U, Janciauskiene S, Jörres RA, Greulich T, Vogelmeier CF, Bals R. Cardiovascular risk in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Res* 2017; 18(1)
- Gadek JE, Klein HG, Holland PV, Crystal RG. Replacement therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency. Reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J CLIN INVEST* 1981; 68(5):1158-1165
- Gauvain C, Mornex JF, Pison C, Cuvelier A, Balduyck M, Pujazon MC, Fournier M, Aitlallane B, Thabut G. Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience. *COPD* 2015; 12 Suppl 1:46-51
- Gottlieb DJ, Luisetti M, Stone PJ, Allegra L, Cantey-Kiser JM, Grassi C, Snider GL. Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe alpha(1)-antitrypsin deficiency. The American-Italian AATD Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2069-2072
- Hubbard RC, Sellers S, Czernski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 1988; 260(9):1259-1264
- Intravenous replacement therapy for patients with severe α 1-antitrypsin deficiency. *J AM MED ASSOC* 1982; 248(14):1693
- Jarosch I, Hitzl W, Koczulla AR, Wencker M, Welte T, Gloeckl R, Janciauskiene S, Kenn K. Comparison of exercise training responses in COPD patients with and without Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med* 2017; 130:98-101
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie poświęcone możliwości stosowania pomiarów densytometrycznych jako punktu końcowego w badaniach klinicznych, przeprowadzone w grupie pacjentów włączonych do badania RCT, ale nie przedstawiono jakichkolwiek wyników z podziałem na grupy leczoną i nieleczoną.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – do badania włączono część pacjentów z rejestru NHLBI (1052 z 1129), u których wystąpiły objawy astmy; nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów otrzymujących/nieotrzymujących leczenia uzupełniającego, a także liczebności i wyników dla każdej z tych grup
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie przekrojowe charakteryzujące kohortę szwedzkich pacjentów chorych na wrodzony niedobór alfa-1 antytrypsyny, nie oceniano w nim skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii zastępczej
- Nieodpowiedni rodzaj badania - analiza przekrojowa danych wyjściowych kohorty COSYCONET, brak analizy zmian w okresie obserwacji. W badaniu wyróżniono pacjentów leczonych i nieleczonych AAT ale porównywano ich tylko pod względem charakterystyk klinicznych zarejestrowanych w momencie włączenia do kohorty.)
- Nieodpowiedni rodzaj badania - w publikacji przedstawiono serię 5 przypadków chorych otrzymujących terapię uzupełniającą ludzkim inhibitorem alfa-1 antytrypsyny, podawanym w dawce 4 g
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie na podstawie rejestru, opis efektywności terapii 273 chorych na ciężką postać AATD z rozedmą, w badaniu 47,6% chorych stosowało wyjściowo AAT, nie przedstawiono jednak wyników w takiej podgrupie, ani nie przedstawiono porównania terapii AAT wobec innych leków (długo-działające leki rozszerzające oskrzela, długo-działające leki przeciwcholinergiczne, terapia tlenem, kortykosteroidy), NCT00700934
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - wpływ terapii AAT na wielkość wydalania desmosyny w moczu (specyficzny marker degradacji elastyny), na podstawie włoskiego rejestru *Italian National Registry for the Identification of AAT Deficiency*.
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano stosowanie produktu Prolastin w dawce 250 mg/kg co 28 dni (zalecane dawkowanie: 60 mg/kg co tydzień).
- Nieprawidłowy rodzaj badania – w próbie uwzględniono <25 leczonych pacjentów
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu porównano wpływ treningu fizycznego na przebieg POChP w podziale na pacjentów z niedoborem alfa-1 antytrypsyny oraz osób bez takiego niedoboru - część pacjentów z niedoborem otrzymywała terapię uzupełniającą, ale szczegóły tej terapii nie zostały przedstawione (w szczególności, nie podano sposobu podania oraz dawki stosowanego preparatu)

Lara B, Blanco I, Martínez MT, Rodríguez E, Bustamante A, Casas F, Cadenas S, Hernández JM, Lázaro L, Torres M, Curi S, Esquinas C, Dasí F, Escribano A, Herrero I, Martínez-Delgado B, Michel FJ, Rodríguez-Frías F, Miravittles M. Spanish Registry of Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Database Evaluation and Population Analysis. *Arch Bronconeumol* 2017; 53(1):13-18

Lara B, de la Roza C, Vilà S, Vidal R, Miravittles M. Development and results of the Spanish registry of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2(3):393-398

Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118(5):1480-1485

Luisetti M, Ferrarotti I, Corda L, Ottaviani S, Gatta N, Tinelli C, Bruletti G, Bertella E, Balestroni G, Confalonieri M, Seebacher C, Iannacci L, Ferrari S, Salerno FG, Mariani F, Carone M, Balbi B. Italian registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: general data and quality of life evaluation. *COPD* 2015; 12 Suppl 1:52-57

Ma S, Lin YY, He J, Rouhani FN, Brantly M, Turino GM. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy and biomarkers of elastin degradation. *COPD* 2013; 10(4):473-481

Miravittles M, Vidal R, Barros-Tizón JC, Bustamante A, España PP, Casas F, Martínez MT, Escudero C, Jardi R. Usefulness of a national registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir Med* 1998; 92(10):1181-1187

Olfert IM, Malek MH, Eagan TM, Wagner H, Wagner PD. Inflammatory cytokine response to exercise in alpha-1-antitrypsin deficient COPD patients 'on' or 'off' augmentation therapy. *BMC Pulm Med* 2014; 14:106

Piras B, Ferrarotti I, Lara B, Martinez MT, Bustamante A, Ottaviani S, Pirina P, Luisetti M, Miravittles M. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2013; 42(1):54-64

Nieodpowiedni rodzaj badania - w publikacji przedstawiono informacje o hiszpańskim rejestrze chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny - nie wykonywano analiz skuteczności oraz bezpieczeństwa ewentualnej terapii uzupełniającej, a jedynie przedstawiono charakterystykę populacji uwzględnionej w rejestrze

Brak poszukiwanych punktów końcowych - opis wyjściowych charakterystyk chorych na AATD włączonych do hiszpańskiego rejestru w dwóch okresach (w latach 1993-1999 301 chorych i 1999-2005 161 chorych), terapię uzupełniającą otrzymywało odpowiednio 49% i 12% chorych; nie przedstawiono oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii AAT.

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie przekrojowe (brak obserwacji wzdłużnej w badaniu - jednorazowa ankieta)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - charakterystyka 422 chorych włączonych do włoskiego rejestru, spośród których 119 było leczonych AAT a 176 nigdy nie otrzymywało takiej terapii; przedstawiono porównanie wyjściowych charakterystyk chorych leczonych AAT i nieleczonych, ale nie przedstawiono oceny skuteczności pomiędzy tymi grupami, ani ogółem skuteczności terapii AAT; w publikacji wyniki oceny jakości życia prezentowane są dla całej opisywanej populacji.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza stężenia demosyny i izodesmosyny u chorych na AATD leczonych AAT w porównaniu do zdrowych osób oraz chorych na AATD nie otrzymujących terapii uzupełniającej (dożylniej lub wziewnej); brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii AAT u chorych na ciężką postać AATD.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - opis rozpowszechnienia poszczególnych genotypów AATD, charakterystyka kliniczno-demograficzna chorych na AATD włączonych do hiszpańskiego rejestru, prezentacja kryteriów koniecznych do spełnienia celem wprowadzenia terapii AAT, informacja o odsetku chorych otrzymujących terapię uzupełniającą; nie przedstawiono wyników oceny skuteczności ani bezpieczeństwa terapii AAT u chorych na ciężką postać AATD.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - porównanie wyjściowych parametrów kliniczno-demograficznych u chorych na AATD + POChP leczonych terapią uzupełniającą vs chorzy na AATD + POChP bez takiej terapii vs chorzy na AATD z prawidłową czynnością płuc vs chorzy na POChP vs zdrowe osoby; nie przedstawiono skuteczności leku AAT w czasie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie obserwacyjne prezentujące charakterystykę kliniczną i demograficzną chorych na AATD włączonych do włoskiego rejestru i hiszpańskiego rejestru REDAAT (obydwa będące członkami AIR); ocena związku między statusem palenia a upośledzeniem czynności płuc; nie podano informacji o stosowanym leczeniu, nie przedstawiono oceny skuteczności ani bezpieczeństwa terapii AAT u chorych na AATD.

- Sandhaus RA, Stocks J, Rouhani FN, Brantly M, Strauss P. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (alpha1-proteinase inhibitor (human), intravenous). COPD 2014; 11(1):17-25
- Schmid ST, Koepke J, Dresel M, Hattesoehl A, Frenzel E, Perez J, Lomas DA, Miranda E, Greulich T, Noeske S, Wencker M, Teschler H, Vogelmeier C, Janciauskiene S, Koczulla AR. The effects of weekly augmentation therapy in patients with PiZZ α 1-antitrypsin deficiency. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7:687-696
- Schmidt EW, Rasche B, Ulmer WT, Konietzko N, Becker M, Fallise JP, Lorenz J, Ferlinz R. Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in P(i)Z subjects with chronic obstructive lung disease. AM J MED 1988; 84(6 A):63-69
- Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmant G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency three-year follow-up. RESPIRATION 1997; 64(1):10-15
- Seyama K, Nukiwa T, Sato T, Suzuki M, Konno S, Takahashi K, Nishimura M, Steinmann K, Sorrells S, Chen J, Hayashi KI. Safety and pharmacokinetics of Alpha-1 MP (Prolastin®)-C in Japanese patients with alpha(1)-antitrypsin (AAT) deficiency. Respir Investig 2019; 57(1):89-96
- Sorrells S, Camprubi S, Griffin R, Chen J, Ayguasanosa J. SPARTA clinical trial design: Exploring the efficacy and safety of two dose regimens of alpha1-proteinase inhibitor augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. Respir Med 2015; 109(4):490-499
- Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(11):1494-1498
- Stocks JM, Brantly ML, Wang-Smith L, Campos MA, Chapman KR, Kueppers F, Sandhaus RA, Strange C, Turino G. Pharmacokinetic comparability of Prolastin®-C to Prolastin® in alpha1-antitrypsin deficiency: A randomized study. BMC Clin Pharmacol 2010; 10
- Stoller JK, Brantly M, Fleming LE, Bean JA, Walsh J. Formation and current results of a patient-organized registry for alpha(1)-antitrypsin deficiency. Chest 2000; 118(3):843-848
- Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, Clausen J, Campbell E, Norton F. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. Chest 2002; 122(1):66-74
- Nieprawidłowy komparator – porównanie dwóch różnych produktów AAT: Glassia vs Prolastin, spośród których żadnym nie jest produkt Respreza.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena parametrów biochemicznych w trakcie terapii AAT (Prolastin) u chorych na AATD (stężenie AAT, CRP, cytokin, chemokin), analiza elektroforetyczna produktu Prolastin, analiza aktywności biologicznej tego leku w kulturze komórek *in vitro*.
- Nieprawidłowy rodzaj badania – w próbie uwzględniono <25 leczonych pacjentów
- Nieprawidłowy rodzaj badania – w próbie uwzględniono <25 leczonych pacjentów
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przedstawiono jedynie ocenę bezpieczeństwa 4 chorych – nie otrzymywali oni preparatu Respreza
- Nieodpowiedni rodzaj badania - opis protokołu, metodyki, kryteriów selekcji oraz oszacowanie wielkości próby dla wielośrodowego badania RCT z podwójnym zaślepieniem SPARTA (NCT01983241), mającego na celu porównanie dwóch dawek AAT wobec placebo; nie przedstawiono wyników analizy skuteczności ani bezpieczeństwa tego badania.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wpływu krótkoterminowej terapii AAT (4 podania co tydzień) na stężenie AAT w surowicy i wydzielanie AAT oraz neutrofilowych markerów zapalnych, w tym mieloperoksydazy, elastazy i neutrofilowych chemoatraktantów interleukiny-8 i leukotrienu B4; brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii AAT u chorych na AATD.
- Nieprawidłowy komparator – porównanie dwóch różnych produktów AAT: Prolastin-C vs Prolastin, spośród których żadnym nie jest produkt Respreza.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie na podstawie rejestru Alpha One Foundation Research Network registry (część pacjentów włączona rejestru NHLBI); charakterystyka chorych na AATD z tego rejestru, informacje o odsetku chorych stosujących dożylną terapię uzupełniającą; nie przedstawiono oceny skuteczności ani bezpieczeństwa terapii AAT u chorych na AATD.
- Nieprawidłowy komparator – porównanie dwóch różnych produktów AAT: Respitin vs Prolastin, spośród których żadnym nie jest produkt Respreza.

- Tortorici MA, Rogers JA, Vit O, Bexon M, Sandhaus RA, Burdon J, Chorostowska-Wynimko J, Thompson P, Stocks J, McElvaney NG, Chapman KR, Edelman JM. Quantitative disease progression model of α -1 proteinase inhibitor therapy on computed tomography lung density in patients with α -1 antitrypsin deficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(11):2386-2397
- Vidal R, Barros-Tizón JC, Gáldiz JB, García-Talavera I, Nuñez L, Bustamante A, Rodríguez JL, Casas F, Blanco I, Camprubí S. Tolerance and safety of Trypsone®: Prospective follow-up in α -1 antitrypsin deficient subjects with pulmonary emphysema. *Minerva Pneumol* 2010; 49(2):83-91
- Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. Eur Respir J* 1998; 11(2):428-433
- Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, Crystal RG. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 1987; 316(17):1055-1062
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza farmakokinetyczna post-hoc, w której opracowano model zależności dawki, ekspozycji oraz odpowiedzi na leczenie, w oparciu o dane z badań RAPID/RAPID-OLE
- Nieprawidłowy rodzaj badania – w próbie uwzględniono <25 leczonych pacjentów
- Nieodpowiedni rodzaj badania - brak porównania do grupy nieleczzonej bądź okresu nieleczenia; oceniano zmiany w trakcie leczenia
- Nieprawidłowy rodzaj badania – w próbie uwzględniono <25 leczonych pacjentów

16.9 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Brantly 2019** Brantly ML, Lascano JE, Shahmohammadi A. Intravenous alpha-1 antitrypsin therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: The current state of the evidence. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6(1):100-114
- Casas 2015** Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, Hernández JM, Lázaro L, Rodríguez E, Rodríguez-Frías F, Torres M, Lara B. Indications for Active Case Searches and Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Treatment for Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Chronic Pulmonary Obstructive Disease: An Update. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina 2015; 51(4):185-192
- Chapman 2009** Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009; 6(3):177-184
- Chen 2007** Chen S, Farahati F, Marciniuk D, Mayers I, Boudreau R, Keating T. Human a1-proteinase inhibitor for patients with a1-antitrypsin deficiency (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2007 (2):36.
- Chukowry 2019** Chukowry PS, Edgar RG, Turner AM. Alpha 1 antitrypsin deficiency: a rare multisystem disease, predominantly affecting the lung. *Expert Opin Orphan Drugs* 2019; 7(7-8):315-326
- Edgar 2017** Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:1295-1308
- Gøtzsche 2016** Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 (9)
- Heresi 2008** Heresi GA, Stoller JK. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(4):515-526
- Kaplan 2010** Kaplan A, Cosentino L. Alpha1-antitrypsin deficiency: forgotten etiology. *Can Fam Physician* 2010; 56(1):19-24
- Kueppers 2011** Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(3):579-588
- Marciniuk 2012** Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, et al.. Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012;19:109–16.

16.10 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. Emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: does replacement therapy affect outcome? *Treat Respir Med* 2005; 4(1):1-8

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

- Abusriwil H, Stockley RA. Alpha-1-antitrypsin replacement therapy: current status. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(2):125-131
- Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13:419-432
- Chotirmall SH, Al-Alawi M, McEnery T, McElvaney NG. Alpha-1 proteinase inhibitors for the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency: safety, tolerability, and patient outcomes. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:143-151
- Gøtzsche PC, Johansen HK, Dirksen A. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (2)
- Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy: Systematic review. *Dan Med Bull* 2010; 57(9)
- Hubbard RC, Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *AM J MED* 1988; 84(6 A):52-62
- Hubbard RC, Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *AM J MED* 1988; 84(6 A):52-62
- Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(3):579-588
- Lomas DA. New Therapeutic Targets for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2018; 5(4):233-243
- Louie SG, Sclar DA, Gill MA. Aralast: a new alpha1-protease inhibitor for treatment of alpha-antitrypsin deficiency. *Ann Pharmacother* 2005; 39(11):1861-1869
- López-Campos JL, Carrasco Hernandez L, Caballero Eraso C. Implications of a Change of Paradigm in Alpha1 Antitrypsin Deficiency Augmentation Therapy: From Biochemical to Clinical Efficacy. *J Clin Med* 2020; 9(8)
- McElvaney NG. Alpha-1 Antitrypsin Therapy in Cystic Fibrosis and the Lung Disease Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 Suppl 2:S191-6
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące aktualny status terapii uzupełniających stosowanych w leczeniu niedoboru alfa1 antytrypsyny; nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.
- Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – wcześniejsza wersja przeglądu *Gøtzsche 2016* uwzględnionego w opisie.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – wcześniejsza wersja przeglądu *Gøtzsche 2016* uwzględnionego w opisie.
- Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.
- Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Autorzy opracowania podali, że praca jest narracyjnym, opisowym przeglądem, a nie formalnym przeglądem systematycznym, mimo iż przegląd wykonano w oparciu o bazy danych MEDLINE i Cochrane oraz podano zastosowane słowa kluczowe.
- Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.
- Przegląd systematyczny przedstawiający opis epidemiologii i terapii chorych na AATD oraz przedstawiający porównanie dwóch produktów AAT: Aralast vs Prolastin, nie przedstawiono wyników dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatów, jedynie dane dotyczące farmakokinetyki.
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące choroby płuc związane z niedoborem alfa-1 antytrypsyny w kontekście dodatkowo występowania mukowiscydozy - nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny.
- Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

McElvaney OJ, Bella AME, McElvaney NG. α -1 antitrypsin deficiency: Current and future treatment options. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015; 3(1):5-14

Mohanka M, Khemasuwan D, Stoller JK. A review of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(6):685-700

Mullins CD, Blatt L, Wang J. Societal implications of the pharmacoeconomics of alpha1-antitrypsin deficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2002; 2(3):243-249

Parr DG, Lara B. Clinical utility of alpha-1 proteinase inhibitor in the management of adult patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency: A review of the current literature. *Drug Des Dev Ther* 2017; 11:2149-2162

Petrache I, Hajjar J, Campos M. Safety and efficacy of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in the treatment of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Biologics* 2009; 3:193-204

Pye A, Turner AM. Experimental and investigational drugs for the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Invest Drugs* 2019; 28(10):891-902

Quinn M, Ellis P, Pye A, Turner AM. Obstacles to Early Diagnosis and Treatment of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16:1243-1255

Rahaghi FF, Miravittles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: A look at the evidence. *Respir Res* 2017; 18(1)

Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26(2):154-166

Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, Hogarth DK, Knight SL, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Teckman J. The Diagnosis and Management of Alpha-1

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano żadnych informacji o wykonanym przeglądzie - brak informacji o przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbie trafień dla poszczególnych kwerend, zastosowanych kryteriach selekcji badań); opis terapii uzupełniającej w AATD: prezentacja dostępnych komercyjnie produktów, ocena biochemiczna, skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania i efektywności kosztowej oraz opis potencjalnego zastosowania w innych niż rozedma jednostkach chorobowych.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak oceny skuteczności terapii; przegląd systematyczny oceniający społeczne implikacje farmakoekonomiki niedoboru alfa1-antytrypsyny.

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano żadnych informacji o wykonanym przeglądzie - brak informacji o przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbie trafień dla poszczególnych kwerend, zastosowanych kryteriach selekcji badań); opis rozpowszechniania AATD, nieprawidłowych genotypów AAT, patogenezy płuc i wątroby w AATD, klinicznych manifestacji choroby i sposobów jej leczenia, opis skuteczności i bezpieczeństwa terapii uzupełniającej AAT, wpływu na zaostrzenia choroby oraz rekomendacji związanych z terapią AAT.

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego (nie podano żadnych informacji o wykonanym przeglądzie - brak informacji o przeszukanych bazach danych, słowach kluczowych, liczbie trafień dla poszczególnych kwerend, zastosowanych kryteriach selekcji badań); opis AATD (podłoże genetyczne choroby, epidemiologia, patofizjologia, manifestacja kliniczna, historia naturalna, diagnoza, leczenie)..

Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie zawierające przegląd systematyczny, ale tylko w celu argumentacji opublikowanych rekomendacji.

Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016; 3(3):668-682

Sandhaus RA. Randomized, Placebo-Controlled Trials in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 Suppl 4:S370-3

Stockley RA, Miravitlles M, Vogelmeier C. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: Towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8(1)

Teschler H. Long-term experience in the treatment of α 1-antitrypsin deficiency: 25 years of augmentation therapy. *Eur Respir Rev* 2015; 24(135):46-51

Tonelli AR, Brantly ML. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis* 2010; 4(5):289-312

Traclet J, Delaval P, Terrioux P, Mornex JF. Augmentation therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency associated emphysema. *Rev Mal Respir* 2015; 32(4):435-446

Wanner A, Arce AD, Pardee E. Novel therapeutic uses of alpha-1 antitrypsin: a window to the future. *COPD* 2012; 9(6):583-588

Zamora M. Surgery for patients with Alpha 1 Antitrypsin Deficiency: A review. *Am J Surg* 2019; 218(3):639-647

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Brak znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono informacji odnośnie wyszukiwania badań pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny.

Przegląd narracyjny (wyszukiwanie w bazie PubMed) omawiający kwestie okołoperacyjne związane z planowymi zabiegami u pacjentów z AATD oraz wyniki pacjentów po przeszczepieniu związanym z AATD i LVRS.

16.11 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 listopada 2021 roku.

Tabela 110. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	antitrypsin[all] OR "alpha 1-Antitrypsin"[mh]	15592
2	augmentation[all]	195624
3	supplementation[all]	167189
4	replacement[all]	532573
5	#2 OR #3 OR #4	88093
6	#1 AND #5	867
7	"antitrypsin treatment" OR "proteinase inhibitor treatment" OR "protease inhibitor treatment"	134
8	"antitrypsin therapy" OR "proteinase inhibitor therapy" OR "protease inhibitor therapy"	440
9	Prolastin[tw] OR Zemaira[tw] OR Respreeza[tw] OR Aralast[tw] OR Trypsone[tw]	75
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1462

Tabela 111. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(antitrypsin OR 'antitrypsin'/exp) AND [embase]/lim	40605
2	augmentation AND [embase]/lim	66628
3	supplementation AND [embase]/lim	213589
4	replacement AND [embase]/lim	364150
5	#2 OR #3 OR #4	635985
6	#1 AND #5	1919
7	('antitrypsin treatment' OR 'proteinase inhibitor treatment' OR 'protease inhibitor treatment') AND [embase]/lim	156
8	('antitrypsin therapy' OR 'proteinase inhibitor therapy' OR 'protease inhibitor therapy') AND [embase]/lim	425
9	(zemaira:ti,ab,kw OR respreeza:ti,ab,kw OR prolastin:ti,ab,kw OR aralast:ti,ab,kw OR trypsone:ti,ab,kw) AND [embase]/lim	147
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2549

Tabela 112. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	antitrypsin OR [mh "alpha 1-Antitrypsin"]	614
2	augmentation	8780
3	supplementation	45002
4	replacement	33430
5	#2 OR #3 OR #4	85336
6	#1 AND #5	137
7	"antitrypsin treatment" OR "proteinase inhibitor treatment" OR "protease inhibitor treatment"	25
8	"antitrypsin therapy" OR "proteinase inhibitor therapy" OR "protease inhibitor therapy"	66
9	Zemaira OR Prolastin OR Respreeza OR Aralast OR Trypsone	66
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	258

16.12 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

16.12.1 Badania RCT – porównanie z placebo/naturalnym przebiegiem choroby

16.12.1.1 Badanie *RAPID*

Tabela 113. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *RAPID*.

RAPID (publikacje: <i>Chapman 2015, Greulich 2018</i>), NCT00261833			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	28 ośrodków w 13 krajach	Sponsor	CSL Behring
Okres obserwacji	24 miesiące (+ opcjonalnie faza wydłużona 2 lata); skryning prowadzono od 1 marca 2006 r. do 3 listopada 2010 r.		
Oszacowanie wielkości próby	wielkość próby oszacowano na podstawie wcześniejszego badania; przy założeniu 25% utraty chorych, oszacowano że populacja 180 chorych, losowo przydzielonych równo do dwóch grup wystarczy, by z mocą statystyczną $\geq 80\%$ wykryć różnice w zmianie gęstości płuc pomiędzy tymi grupami, zakładając poziom istotności $p < 0,05$ (test dwustronny)		
Analiza statystyczna	ocena wyższości (hipoteza <i>superiority</i>) AAT nad placebo w zmniejszaniu postępującej utraty gęstości płuc; do oceny głównego punktu końcowego użyto modelu mieszanego (<i>mixed-effect model</i>); przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; dodatkowo przeprowadzono analizę regresji krokowej w ramach analizy <i>post-hoc</i> , aby ustalić zależności między stężeniem badanej interwencji a jej skutecznością		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • roczne zmniejszenie gęstości płuc oszacowane na podstawie zmiany wartości 15 percentyla gęstości płuc mierzonej TK wyjściowo oraz po 3, 12, 21 i 24 miesiącach leczenia; główna analiza oparta została na pomiarze TK zarówno przy całkowitej pojemności płuc (TLC), jak i przy czynnościowej pojemności zalegającej (FRC) • pomiary gęstości płuc za pomocą TK osobno przy całkowitej pojemności płuc (TLC), oraz przy czynnościowej pojemności zalegającej (FRC) <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba, czas trwania i nasilenie zaostrzeń choroby (zdef. wg kryteriów Anthonisena) • ocena natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) • ocena zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco) • wyjściowe oraz uzyskane podczas badania stężenie AAT (ocena aktywności [<i>functional</i>] oraz ilościowa [<i>antigenic</i>]) • wynik testu ISWT (z ang. <i>incremental shuttle walk test</i>) – ocena zmian wydolności fizycznej w czasie • stan zdrowia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGQR (z ang. <i>the St George's Respiratory Questionnaire</i>); większy wynik oznacza większe upośledzenie • ocena bezpieczeństwa 		

RAPID (publikacje: *Chapman 2015, Greulich 2018*), NCT00261833

Interwencja i komparatory

- Interwencja: **AAT** (alfa1-antytrypsyna) dożylnie 60 mg/kg mc. co tydzień, przez 24 miesiące
- Kontrola: placebo dożylnie, dopasowane do AAT

AAT i placebo podawane w zaślepieniu: zapakowane identycznie, oznaczone zgodnie z numerami chorych wynikającymi z randomizacji. W wyjątkowych przypadkach dopuszczano zmianę dawki na 120 mg/kg mc. podawanej co dwa tygodnie

W ośrodkach spoza USA chorzy, którzy ukończyli etap z podwójnym zaślepieniem (w obu grupach), mogli otrzymać terapię AAT przez kolejne 2 lata, bez zaślepienia; wyłączono te ośrodki ze względu na brak dostępu do terapii AAT w tych krajach.

Dodatkowe leczenie: zabroniona jakakolwiek dodatkowa terapia uzupełniająca

W publikacji dodatkowej *Greulich 2018* przedstawiono dodatkową analizę bezpieczeństwa alternatywnych schematów dawkoawnia: dożylnie 60 mg/kg mc. co tydzień lub 120 mg/kg m.c. co dwa tygodnie.

Populacja

Kryteria włączenia

- niedobór alfa1-antytrypsyny (AATD) – stężenie AAT w surowicy <11 μM lub < 80 mg/dl (w tym nowo diagnozowani oraz chorzy bez względu na wcześniejsze lub obecne leczenie)
- chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat (kobiety nie w ciąży i nie karmiące piersią, stosujące uznane metody antykoncepcji, po wykluczeniu ciąży w trakcie skryningu)
- FEV₁ 35-70% wartości należnej
- wtórna rozedma płuc wynikająca z AATD
- brak objawów przewlekłego lub ostrego zapalenia wirusowego wątroby typu A, B lub C, zakażenia wirusem HIV; w przypadku dodatniego wyniku serologicznego wskazującego na możliwość zakażenia wirusem zapalenia wątroby, wymagano statusu zaszczepienia lub ujemnego wyniku badania IgM

Kryteria wykluczenia

- Jakiegokolwiek istotne, przewlekłe choroby współistniejące (np. ciężka niewydolność nerek), z wyjątkiem chorób układu oddechowego lub wątroby wynikających z niedoboru alfa1-antytrypsyny (chorzy z dobrze kontrolowanymi chorobami współistniejącymi mogli wziąć udział w badaniu, według decyzji lekarza i sponsora)
- uzależnienie od alkoholu, narkotyków lub uzależnienie od legalnie przepisywanych leków (barbiturany, benzodiazepiny, pochodne amfetaminy, kokaina, opioidy, kanabinoidy)
- wcześniejsze alergie, reakcje anafilaktyczne lub ciężka odpowiedź ogólnoustrojowa na podanie produktów pochodzących z ludzkiego osocza, lub znana nadwrażliwość na mannitol lub pojawienie się zdarzeń niepożądanych podczas wcześniejszego stosowania preparatów zawierających mannitol
- reakcje niepożądane po wcześniejszych zabiegach transfuzji
- selektywny niedobór IgA
- wystąpienie ostrej choroby w ciągu tygodnia przed planowanym podaniem pierwszej dawki leków w ramach badania (dozwolono rozpoczęcie leczenia po ustąpieniu objawów takiego schorzenia)
- palenie tytoniu w okresie 6 miesięcy przed rekrutacją; dopuszczono udział chorych z dodatnim wynikiem testu na kotyninę, wynikającym ze stosowania terapii nikotyną pomagającej rzucić palenie
- obecność czynników (fizycznych lub behawioralnych) w opinii badacza mogących wpływać na możliwość regularnych wizyt związanych z badaniem
- wcześniejsze nieprzestrzeganie protokołu badania
- stosowanie innego eksperymentalnego leku, lub udział w innym badaniu klinicznym w ciągu miesiąca przed skryningiem
- brak możliwości zastosowania procedur wymaganych protokołem badania
- wykonane przeszczepienie płuc (lub obecność na liście oczekujących), lobektomia lub operacja zmniejszenia objętości płuc

Charakterystyka populacji ^A	N	Średni wiek (SD) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Średnia wartość należnej FEV ₁ (SD)	Stężenie AAT w surowicy (SD) [μM]	Średnia gęstość płuc (SD) [g/l]
--	---	-------------------------	------------------	--	-----------------------------------	---------------------------------

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

RAPID (publikacje: Chapman 2015, Greulich 2018), NCT00261833

AAT	93	53,8 (6,9)	48 (52%)	47,4% (12,1)	6,38 (4,62)	Ogółem: 46,6 (15,6) TLC: 45,5 (15,8) FRC: 47,6 (15,7)
------------	----	------------	----------	--------------	-------------	---

PBO	87	52,4 (7,8)	50 (57%)	47,2% (11,1)	5,94 (2,42)	Ogółem: 49,8 (15,1) TLC: 48,9 (15,5) FRC: 50,7 (15,0)
------------	----	------------	----------	--------------	-------------	---

Wyjściowe różnice między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Przeptyw chorych	Chorzy poddani randomizacji (ITT), analiza skuteczności i bezpieczeństwa, n (%)	Chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę 120 mg/kg m.c. w trakcie leczenia, n (%)	Wykluczenie ze względu na brak pomiarów gęstości płuc, n (%*)	mITT, n (%*)	Ukończenie badania (<i>per-protocol</i>), n (%*)	Wycofanie z badania, n (%*)
AAT	93 (100%)	75 (80,6%)	1 (1,1%)	92 (98,9%)	84 (90,3%)	9 (9,7%)
PBO	87 (100%)	70 (80,5%)	2 (2,3%)	85 (97,7%)	69 (79,3%)	18 (20,7%)
Ogółem	180 (100%)	145 (80,6%)	3 (1,7%)	177 (98,3%)	153 (85,0%)	27 (15,0%)

Wyniki

RAPID (publikacje: *Chapman 2015, Greulich 2018*), NCT00261833

Analiza skuteczności (AAT vs PBO)

Populacja ITT (N = 93 vs N = 87)

- różnica w średniorocznej utracie gęstości tkanki płuc: ogółem -1,50 (SE: 0,22) g/l vs -2,12 (SE: 0,24), MD = 0,62 (95% CI: -0,02; 1,26), p = 0,06

- pomiar przy TLC: **-1,45 (SE: 0,23) g/l vs -2,19 (SE: 0,25) g/l, MD = 0,74 (95% CI: 0,06; 1,42) p = 0,03**
- pomiar przy FRC: -1,54 (SE: 0,24) g/l vs -2,02 (SE: 0,26) g/l, MD = 0,48 (95% CI: -0,22; 1,18), p = 0,18

dane poniżej przedstawiono w następujący sposób: średnia wartość początkowa (SD), średnia zmiana po 24 mies. (SD) dla AAT vs dane dla placebo, średnia różnica (MD), ocena istotności statystycznej (wartość p)

- wartość należnej FEV₁: 47,4% (12,1), -3,1% (10,7) vs 47,2% (11,1), -2,3% (13,1), MD = -2,26%¹, p = 0,21
- DLco [ml/mmHg/min]: 13,6 (5,3), -2,2 (18,2) vs 15,0 (5,6), -1,5 (19,5), MD = -1,31¹, p = 0,64
- całkowity wynik SGQR: 44,3 (17,1), 1,4 (11,1) vs 42,4 (18,0), 2,2 (11,7), MD = -0,19¹, p = 0,91
 - objawy: 46,5 (22,7), -1,4 (16,7) vs 44,1 (24,8), 2,0 (20,1), MD = -1,11¹, p = 0,67
 - aktywność: 62,1 (18,6), 1,7 (12,4) vs 60,1 (21,4), 2,6 (13,5), MD = -0,16¹, p = 0,94
 - wpływ na funkcjonowanie psychospołeczne: 33,6 (18,4), 2,1 (14,8) vs 31,4 (17,6), 1,8 (12,5), MD = 0,74¹, p = 0,72
- wynik ISWT [m]: 424,5 (183,0), 10,8 (139,8) vs 435,1 (199,7), 16,1 (101,6), MD = -13,09¹, p = 0,48
- stężenie AAT [μM]
 - ocena ilościowa (*antigenic*): **6,38 (4,62), 10,12 (3,52) vs 5,94 (2,42), -0,07 (1,32), MD = 10,05², p = 0,02**
 - ocena aktywności (*functional*): **2,88 (3,65), 7,30 (2,50) vs 2,30 (1,34), 0,12 (0,96), MD = 7,18², p = 0,02**
- zaostżenia w czasie 2 pierwszych lat, średnia (95% CI)
 - roczna częstość: 1,70 (1,51; 1,89) vs 1,42 (1,23; 1,61), Rate Ratio = 1,26³ (0,92; 1,74)
 - średni czas trwania w stosunku do długości okresu obserwacji [%]: 13,8% (15,0) vs 10,8% (11,6), MD = 0,56 p.p., p = 0,18

Analiza bezpieczeństwa (AAT vs PBO)

Populacja ITT (N = 93 vs N = 87)

dane przedstawiono w następujący sposób: n chorych ze zdarzeniem (%), n zdarzeń (roczna częstość) dla AAT vs dane dla placebo

- TEAEs ogółem: 92 (99%), 1298 (7,58) vs 86 (99%) 1068 (7,23)
- TEAEs związane z leczeniem (TRAEs): 21 (23%), 91 (0,53) vs 21 (24%), 50 (0,34)
- ciężkie (*serious*) TEAEs: 28 (30%), 57 (0,33) vs 28 (32%), 45 (0,30)
- TEAEs prowadzące do przerwania badania: 1 (1%), 1 (0,01) vs 4 (5%), 10 (0,07)
- zakażenia i zarażenia: 77 (83%), 334 (1,95) vs 76 (87%), 369 (2,50)
- zaburzenia oddychania: 63 (68%), 249 (1,45) vs 49 (56%), 127 (0,86)
- zaburzenia żołądka i jelit: 46 (49%), 104 (0,61) vs 47 (54%), 92 (0,62)
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 48 (52%), 144 (0,84) vs 42 (48%), 101 (0,68)
- zaburzenia układu nerwowego: 46 (49%), 194 (1,13) vs 43 (49%), 134 (0,91)
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej: 35 (38%), 68 (0,40) vs 37 (43%), 75 (0,51)

Uwagi

- randomizacja: w stosunku 1:1, przy użyciu komputerowego generatora liczb pseudolosowych (wielkość bloku: 4), stratyfikacja centralna, czynnik stratyfikacji: ośrodek
- warunkiem włączenia do badania było ukończenie 1-4-tygodniowego okresu skryningu podawania AAT lub placebo
- zaślepienie: chorzy, personel medyczny, osoby wykonujące pomiary i ocenę punktów końcowych; zaślepienie utrzymywano do zakończenia analizy

RAPID (publikacje: Chapman 2015, Greulich 2018), NCT00261833

- brak zaślepienia: komisja monitorująca dane dotyczące bezpieczeństwa
- trzech pacjentów w populacji ITT (1 w grupie AAT i 2 w grupie PBO) zostało wykluczonych ze względu na brak wyników pomiarów gęstości płuc

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- 1 różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (*least-square mean difference*), dostosowana do kraju, grupy leczenia oraz wartości wyjściowych;
- 2 wyniki na podstawie analizy *post-hoc*;
- 3 wynik przedstawiony jako skorygowany współczynnik ryzyka z modelu ujemnej regresji dwumianowej, w którym kraj i leczenie były efektami stałymi (*fixed effects*); wynik korygowano o czas trwania leczenia.

16.12.1.2 Badanie RAPID-OLE

Tabela 114. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania RAPID (OLE).

RAPID (publikacje: McElvaney 2017, Greulich 2018, NCT00670007)						
Metodyka						
Rodzaj badania	rozszerzona faza obserwacyjna (OLE) badania RCT RAPID, bez zaślepienia					
Zaślepienie	brak					
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMiT			IID	
Liczba ośrodków	22 ośrodki w 11 krajach poza USA			Sponsor	CSL Behring	
Okres obserwacji	wcześniejsza faza RCT 24 miesiące + faza wydłużona (OLE) 2 lata;					
Oszacowanie wielkości próby	Do fazy OLE włączano pacjentów, którzy ukończyli fazę RCT, nie wykonano szacowania wielkości próby					
Analiza statystyczna	<p>pierwotnie nie sformułowano żadnej hipotezy statystycznej ze względu na typ badania (faza OLE, oceniająca skuteczność, długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancję badanej interwencji); plan analizy statystycznej został zaktualizowany w celu analizy cech modyfikujących przebieg choroby; główną zmienną stanowiącą punkt końcowy (<i>primary outcome variable</i>) była, tak jak w fazie RCT, ocena rocznej utraty gęstości płuc, obliczona na podstawie przesunięcia wartości 15. percentyla histogramu gęstości płuc przy TLC. Dodatkowo dokonano oceny tego punktu przy FRC oraz w łącznej analizie TLC i FRC (wyniki przedstawione jako wspierające punkty końcowe [<i>supportive endpoints</i>]). Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano całkowitą (<i>absolute</i>) i procentową zmianę gęstości płuc na podstawie wartości PD15; analizowano dane z obu faz badania w celu ich porównania, tak by wykryć różnice w zmianie gęstości płuc pomiędzy grupami pacjentów (ESG i DSG w fazie rozszerzonej, AAT i PBO w fazie RCT), zakładając poziom istotności $p < 0,025$ dla testów jednostronnych i $p < 0,05$ dla testów dwustronnych</p>					
Punkty końcowe	<p>Główna oceniana zmienna (<i>primary outcome variable</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> roczne zmniejszenie gęstości płuc oszacowane na podstawie zmiany wartości 15 percentyla gęstości płuc (PD15); główną analizę przeprowadzono z użyciem modeli mieszanych regresji (<i>mixed-effects regression model</i>) 					
Interwencja i komparatory						
AAT (alfa1-antytrypsyna) dożylnie 60 mg/kg mc. na tydzień, przez 2 lata, podawane bez zaślepienia; ostatnie podanie leku w fazie RCT było jednocześnie pierwszym podaniem w fazie OLE (brak okresu wymywania [<i>washout period</i>]).						
Populacja						
Kryteria włączenia	• analogiczne do kryteriów w fazie podstawowej badania					
Kryteria wykluczenia						
Charakterystyka populacji [^]	N	Średni wiek (SD) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Wartość BMI (SD) [kg/m ²]	Mutacje niedoboru AAT, n (%)	Stężenie AAT w surowicy (SD) [μM]
ESG (<i>early-start group</i>)	76	56,4 (6,9)	41 (54%)	25,2 (4,1)	SZ: 2 (3%) Z/null: 1 (1%) ZZ: 67 (88%) inne: 6 (8%)	ocena ilościowa (<i>anti-genic</i>): 15,9 (3,7) ocena aktywności (<i>functional</i>): 9,7 (2,7)

RAPID (publikacje: McElvaney 2017, Greulich 2018, NCT00670007)

DSG (<i>delayed-start group</i>)	64	53,3 (7,8)	38 (59%)	25,9 (3,6) ¹	SZ: 0 (0%) Z/null: 0 (0%) ZZ: 61 (95%) inne: 3 (5%)	ocena ilościowa (<i>anti-genic</i>): 5,9 (2,5) ocena aktywności (<i>functional</i>): 2,4 (1,4)
------------------------------------	----	------------	----------	-------------------------	--	---

Wyjściowe różnice między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Przeptyw chorych [^]	Chorzy poddani randomizacji (ITT), analiza skuteczności i bezpieczeństwa, n	Chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę 120 mg/kg m.c. w trakcie leczenia, n (%)	Wycofanie z badania, n (%*)	Ukończenie badania (do 48 miesiąca), n (%)	Kompletne wyniki TK, n (%)
ESG	76 (100%)	67 (88,2%)	6 (7,9%)	70 (92,1%)	63 (82,9%)
DSG	64 (100%)	60 (93,8%)	3 (4,7%)	61 (95,3%)	58 (90,6%)
Ogółem	140 (100%)	127 (90,7%)	9 (6,4%)	131 (93,6%)	121 (86,4%)

Wyniki

Analiza skuteczności: AAT wczesna vs AAT późniejsza (N = 75² vs N = 64)

Roczna zmiana gęstości tkanki płuc (p jednostronny) [g/l]:

- Populacja ITT, 73/76 vs 62/62
 - faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca):
 - ogółem (TLC+FRC): -1,55 (SE: 0,24) vs -2,16 (SE: 0,26), MD = 0,60 (95% CI: -0,09; 1,30), p = 0,0447
 - pomiar przy TLC: **-1,51 (SE: 0,25) vs -2,26 (SE: 0,27), MD = 0,75 (95% CI: 0,03; 1,47), p = 0,0210**
 - pomiar przy FRC: -1,60 (SE: 0,26) vs -2,05 (SE: 0,28), MD = 0,45 (95% CI: -0,31; 1,21), p = 0,1235
 - faza OLE (od 24 miesiąca do 48 miesiąca):
 - ogółem (TLC+FRC): -1,63 (SE: 0,28) vs -1,35 (SE: 0,30), MD = -0,28 (95% CI: -1,09; 0,53), p = 0,7519
 - pomiar przy TLC: -1,63 (SE: 0,27) vs -1,26 (SE: 0,29), MD = -0,37 (95% CI: -1,16; 0,42), p = 0,8233
 - pomiar przy FRC: -1,66 (SE: 0,32) vs -1,48 (SE: 0,33), MD = -0,18 (95% CI: -1,09; 0,74), p = 0,6482
- Populacja pacjentów z kompletem wyników, 63/63 vs 58/58
 - faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca):
 - ogółem (TLC+FRC): 0,52 (95% CI: -0,23; 1,28), p = 0,0870
 - pomiar przy TLC: 0,75 (95% CI: -0,03; 1,53), p = 0,0291
 - pomiar przy FRC: 0,29 (95% CI: -0,53; 1,12), p = 0,2412
 - faza OLE (od 24 miesiąca do 48 miesiąca):
 - ogółem (TLC+FRC): -0,11 (95% CI: -0,88; 0,66), p = 0,6094
 - pomiar przy TLC: -0,17 (95% CI: -0,93; 0,59), p = 0,6715
 - pomiar przy FRC: -0,01 (95% CI: -0,87; 0,85), p = 0,5114

Całkowita zmiana (*absolute change*) gęstości płuc (p dwustronny) [g/l]:

- ogółem (TLC+FRC): MD = 0,50 (95% CI: -1,28; 2,29), p = 0,5792

RAPID (publikacje: McElvaney 2017, Greulich 2018, NCT00670007)

- pomiar przy TLC: RCT+OLE (od 1 dnia do 48 miesiąca):-5,62 (SE: 0,62) vs-6,28 (SE: 0,65), MD = 0,67 (95% CI:-1,09; 2,42), p = 0,4530
- pomiar przy FRC: MD = 0,84 (95% CI:-1,37; 3,05), p = 0,4529

Zmiana % gęstości płuc (%):

- ogółem (TLC+FRC): MD = 2,51 p.p. (95% CI:-1,69; 6,70), p = 0,2388
- pomiar przy TLC: RCT+OLE (od 1 dnia do 48 miesiąca):-12,2 p.p. (SE: 1,48) vs-15,0 p.p (SE: 1,54), MD = 2,77 p.p. (95% CI:-1,37; 6,92), p = 0,1879
- pomiar przy FRC: MD = 3,70 p.p. (95% CI:-1,29; 8,70), p = 0,1442

Różnice średnich zmian (MD) gęstości tkanki płuc, (model mieszany regresji, p dwustronny) [g/l/rok]:

- ogółem (TLC+FRC):
 - faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca), AAT vs PBO: **0,59 (SE: 0,29, 95% CI: 0,02; 1,15), p = 0,042**
 - faza OLE (od 24 miesiąca do 48 miesiąca), ESG vs DSG: 0,14 (SE: 0,23, 95% CI:-0,31; 0,59), p = 0,541
 - grupa AAT fazy RCT vs grupa ESG fazy OLE:-0,05 (SE: 0,12, 95% CI:-0,29; 0,19), p = 0,687
 - grupa PBO fazy RCT vs grupa DSG fazy OLE: **0,40 (SE: 0,13, 95% CI: 0,14; 0,66), p = 0,003**
- pomiar przy TLC:
 - faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca), AAT vs PBO: **0,73 (SE: 0,32, 95% CI: 0,11; 1,35), p = 0,0213**
 - faza OLE (od 24 miesiąca do 48 miesiąca), ESG vs DSG: 0,17 (SE: 0,23, 95% CI:-0,28; 0,62), p = 0,4581
 - grupa AAT fazy RCT vs grupa ESG fazy OLE:-0,04 (SE: 0,15, 95% CI:-0,32; 0,25), p = 0,8036
 - grupa PBO fazy RCT vs grupa DSG fazy OLE: **0,52 (SE: 0,16, 95% CI: 0,22; 0,83), p = 0,0008**
- pomiar przy FRC:
 - faza RCT (od 1 dnia do 24 miesiąca), AAT vs PBO: 0,46 (SE: 0,34, 95% CI:-0,20; 1,12), p = 0,170
 - faza OLE (od 24 miesiąca do 48 miesiąca), ESG vs DSG: 0,12 (SE: 0,26, 95% CI:-0,40; 0,63), p = 0,663
 - grupa AAT fazy RCT vs grupa ESG fazy OLE:-0,06 (SE: 0,15, 95% CI:-0,35; 0,24), p = 0,708
 - grupa PBO fazy RCT vs grupa DSG fazy OLE: 0,29 (SE: 0,16, 95% CI:-0,03; 0,61), p = 0,071

Korelacja pomiędzy zmianą gęstości płuc (g/l) a zmianą procentową przewidywanej wartości należnej FEV₁ (p dwustronny):

- ogółem: **r = 0,338, p ≤ 0,0002** (n = 118)
- wczesna AAT: **r = 0,346, p = 0,0058** (n = 62)
- późniejsza AAT: **r = 0,339, p = 0,0105** (n = 56)

Korelacja pomiędzy zmianą gęstości płuc (g/l) a zmianą wartości należnej FEV₁ (p dwustronny) (%):

- ogółem: **r = 0,286, p = 0,0017** (n = 118)
- wczesna AAT: **r = 0,308, p = 0,015** (n = 62)
- późniejsza AAT: **r = 0,263, p = 0,050** (n = 56)

Korelacja pomiędzy zmianą gęstości płuc (g/l) a zmianą nasiloną pojemności życiowej FVC (p dwustronny):

- ogółem: **r = 0,296, p = 0,0012** (n = 117)
- wczesna AAT: **r = 0,302, p = 0,017** (n = 62)
- późniejsza AAT: **r = 0,313, p = 0,020** (n = 55)

Analiza bezpieczeństwa ESG vs DSG (N = 76 vs N = 64)

dane przedstawiono w następujący sposób: n chorych ze zdarzeniem (%), n zdarzeń (roczna częstość) dla AAT wczesnej vs AAT późniejszej

- TEAEs ogółem: 76 (100%), 773 (5,28) vs 62 (96,9%), 620 (4,97)
- TEAEs związane z leczeniem (TRAEs): 11 (14,5%), 21 (0,14) vs 7 (10,9%), 7 (0,06)
- Ciężkie (*serious*) TEAEs: 28 (36,8%), 57 (0,39) vs 23 (35,9%), 56 (0,45)
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP): 35 (46,1%), 105 (0,72) vs 21 (32,8%), 75 (0,60)

RAPID (publikacje: McElvaney 2017, Greulich 2018, NCT00670007)

- Zapalenie nosa i gardła: 24 (31,6%), 34 (0,23) vs 16 (25,0%), 38 (0,30)
- Ból głowy: 15 (19,7%), 25 (0,17) vs 13 (20,3%), 33 (0,26)
- Pogorszony stan (*condition aggravated*): 16 (21,1%), 38 (0,26) vs 11 (17,2%), 37 (0,30)
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych: 11 (14,5%), 66 (0,45) vs 9 (14,1%), 48 (0,38)
- Ból jamy ustnej i gardła: 12 (15,8%), 13 (0,09) vs 7 (10,9%), 8 (0,06)
- Duszność: 13 (17,1%), 36 (0,25) vs 5 (7,8%), 5 (0,04)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych: 11 (14,5%), 23 (0,16) vs 6 (9,4%), 15 (0,12)

Uwagi

- autorzy wykonali analizy w populacji ITT, którą zdefiniowano jako wszystkich pacjentów włączonych do fazy OLE oraz w populacji pacjentów z kompletem wyników (*completer population*), którzy mieli ≥ 2 wyniki prawidłowo wykonanych (*valid*) pomiarów gęstości płuc – wymagano wyników z wizyt 1 dnia fazy RCT oraz 48 miesiąca fazy OLE
- [^] pacjenci, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie AAT w fazie RCT badania *RAPID*, i w związku z czym otrzymywali leczenie AAT łącznie przez 4 lata (do końca fazy OLE), stanowili grupę wcześniejszego rozpoczęcia leczenia (ESG, *early-start group*), natomiast chorzy przydzieleni w fazie RCT w wyniku randomizacji do grupy placebo (otrzymywali leczenie łącznie przez 2 lata, do końca fazy OLE), stanowili grupę rozpoczynającą leczenie później (DSG, *delayed-start group*);
- 1 nie uzyskano wyniku od jednego pacjenta (n = 63);
 - 2 jeden z pacjentów w podgrupie wczesnej AAT nie posiadał wyniku TK i nie został włączony do analizy.

16.12.1.3 Badanie EXACTLE

Tabela 115. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EXACTLE.

EXACTLE (publikacje: Dirksen 2009, Parr 2009, NCT00263887^)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne, wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo, z fazą wydłużoną		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	3 ośrodki w Europie	Sponsor	Talecris Biotherapeutics, Inc.
Okres obserwacji	24 miesiące (+ opcjonalnie faza wydłużona do 30 miesięcy)		
Oszacowanie wielkości próby	ze względu na rodzaj badania (badanie eksploracyjne, ang. <i>exploratory study</i>) nie oszacowano wielkości próby; ze względów praktycznych nie wykonano oceny mocy badania, dzięki czemu możliwa była ocena korzyści w trakcie terapii AAT dla jakiegokolwiek punktu końcowego.		
Analiza statystyczna	<p>Ocena wyższości (<i>superiority</i>) AAT nad placebo w zmniejszaniu postępującej utraty gęstości płuc; poziom istotności $p < 0,05$.</p> <p>Postęp rozedmy płuc oceniano na podstawie zmian wartości 15 percentyla gęstości płuc (PD15), szacowanych w oparciu o histogram wartości poszczególnych wokseli (jednostkowa objętość skanu TK) w obrazie TK całych płuc (<i>TLC-adjusted</i>). Skany wykonywano 30 min po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (maksymalnie do 4 godz. po podaniu). Tuż przed wykonaniem pomiaru wykonywano 3 głębokie oddechy celem zapewnienia wentylacji obszarów płuc, które są podatne na zmiany niedodmowe (<i>atelectatic changes</i>). Powtarzalność objętości pojedynczego wdechu w trakcie pomiaru (<i>level of inspiration</i>) w trakcie wykonywania skanów ma istotny wpływ na ocenę gęstości płuc i zmniejsza powtarzalność wyniku pomiaru TK. W badaniu oceniono 2 metody służące ustandaryzowaniu wartości densytometrii dla całkowitej objętości płuc (TLV, z ang. <i>Total Lung Volume</i>), mierzonej w TK, a dane były analizowane dwoma różnymi metodami statystycznymi, co skutkowało uzyskaniem wyników 4 różnych zestawów metod. W metodzie 1 i 3 wartość PD15 była dopasowywana indywidualnie dla każdego chorego z wykorzystaniem stosunku TLV do TLC (przewidywana całkowita pojemność płuc) („dopasowanie fizjologiczne”). W metodach 2 i 4 dopasowanie wykonywano przez uwzględnienie logarytmu TLV jako kowariaty w modelu statystycznym („dopasowanie statystyczne”).</p> <p>W metodzie 1 i 2 do oceny różnic pomiędzy analizowanymi grupami wykorzystano model regresji dla efektów losowych (<i>random coefficient regression model</i>): <u>Metoda 1</u>: PD15 z dopasowaniem na TLC na podstawie skanów TK jako zmiennej zależnej (<i>dependent variable</i>), czynniki stałe (<i>fixed effects</i>): leczenie, ośrodek i zależność wyniku danego leczenia od czasu, czynniki losowe (<i>random effects</i>): odległość między pęcherzykami (<i>intercept</i>) oraz czas; <u>Metoda 2</u>: zmienna zależna: PD15 w skanach TK, czynniki stałe: leczenie, ośrodek i zależność wyniku danego leczenia od czasu, zmienna zależna od czasu (<i>time-dependent covariate</i>): logarytm TVL, czynniki losowe: odległość między pęcherzykami (<i>intercept</i>) oraz czas. Oszacowany średni spadek w grupach reprezentuje zmianę gęstości płuc w czasie. Różnica pomiędzy grupami oznacza różnicę w spadku gęstości płuc pomiędzy dwoma grupami i jest uważana za ekwiwalent różnicy w częstotliwości progresji rozedmy płuc.</p> <p>W metodach 3 i 4 wykorzystuje się tylko początkowy i ostatni dostępny skan TK (główny efekt w modelu ANCOVA), z uwzględnieniem dopasowania fizjologicznego (metoda 3) lub z uwzględnieniem logarytmu TVL jako kowariaty w modelu (metoda 4). <u>Metoda 3</u>: zmienna zależna: zmiana od wartości początkowej do ostatniego skanu TK wartości PD15 z dopasowaniem pod względem TLC, czynniki stałe: leczenie i ośrodek, kowariata: wartość wyjściowa ocenianego parametru; <u>Metoda 4</u>: zmienna zależna: zmiana od wartości początkowej do ostatniego skanu TK wartości PD15, czynniki stałe: leczenie i ośrodek, kowariaty: zmiana logarytmu TLV mierzonego w TK i wartości wyjściowe ocenianych parametrów.</p> <p>Ocena gęstości płuc za pomocą metody 1 stanowiła główny punkt końcowy, ocena metodami 2, 3 i 4 stanowiła dodatkowe punkty końcowe związane z pomiarami TK. Pozostałe punkty końcowe</p>		

EXACTLE (publikacje: Dirksen 2009, Parr 2009, NCT00263887^)

analizowano modelem regresji dla efektów losowych (*random coefficient model*) lub testem Cochran-Mantel-Haenszela.

Główne punkty końcowe:

- zmiana gęstości, oszacowana na podstawie zmiany wartości 15 percentyla gęstości płuc (PD15) mierzonej w TK wyjściowo oraz po 12 i 24 miesiącach leczenia (+ opcjonalnie po 3 i 30 miesiącach); główna analiza oparta została na pomiarze TK przy całkowitej pojemności płuc (TLC), wg wzoru: dopasowana LD = obserwowana LD × (obserwowana TLV/TLC wartości należnej)

Dodatkowe punkty końcowe:**Punkty końcowe**

- czynność płuc (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa [FEV₁] zdolność dyfuzji gazów w płucach [DLco], współczynnik przenikania tlenu węgla [K_{co}] oceniana w badaniu spirometrycznym po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela
- częstość występowania i nasilenie zaostrzeń choroby, oceniane przy użyciu dzienników pacjentów i opisów przypadków; zaostrzenia zdefiniowane wg kryteriów Rodriguez-Roisin
- stan zdrowia na podstawie kwestionariusza oddechowego SGQR (ang. *the St George's Respiratory Questionnaire*); większy wynik oznacza większe upośledzenie
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Pacjenci byli randomizowani 1:1 do:

- Interwencji: AAT (alfa1-antytrypsyna, Prolastin®; Talecris Biotherapeutics, Inc., Research Triangle Park, NC, USA) dożylnie 60 mg/kg mc. co tydzień, przez około 30 miesięcy
- Kontroli: placebo (albumina 2%) dożylnie, dopasowane do AAT

AAT i PBO podawane w zaślepieniu, oznaczone zgodnie z przypisanymi pacjentom numerami

Mediana ekspozycji na AAT: 127 tygodni, na placebo: 108 tygodni

Populacja**Kryteria włączenia**

- ciężki (*severe*) wrodzony niedobór α1-antytrypsyny (stężenie AAT w surowicy ≤ 11 μM)
- wiek ≥ 18 lat
- co najmniej jeden epizod zaostrzenia objawów choroby w okresie 2 lat przed przystąpieniem do badania
- objętość FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela 25%- 80% wartości należnej
- stosunek FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela do pojemności życiowej płuc (VC) ≤ 0,70
- pacjenci z wynikami spirometrii w granicach normy mogli zostać włączeni do badania, jeżeli K_{co} wynosił ≤ 80% wartości należnej

Kryteria wykluczenia

- objętość FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela < 25% wartości należnej
- masa ciała < 42 kg lub > 92 kg
- zabieg chirurgiczny płuc lub terapia uzupełniająca AAT w okresie 2 lat przed przystąpieniem do badania
- wykonane przeszczepienie płuc (lub obecność na liście oczekujących do jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego klatki piersiowej),
- palenie tytoniu w okresie 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania lub dodatni wynik na obecność kotyniny w osoczu

Charakterystyka populacji [^]	N	Średni wiek (SD) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Średnia wartość należnej FEV ₁ (SD)	Stężenie AAT w surowicy (SD) [μM]	Średnia gęstość płuc (SD) [g/l]
--	---	-------------------------	------------------	--	-----------------------------------	---------------------------------

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

EXACTLE (publikacje: Dirksen 2009, Parr 2009, NCT00263887^)

AAT	38	54,7 (8,4)	25 (65,8%)	46,3% (19,6)	4,6 (1,6)	47,98 (19,07)
-----	----	------------	------------	--------------	-----------	---------------

PBO	39	55,3 (9,8)	16 (41,0%)	46,6% (21,0)	4,6 (1,7)	45,48 (16,95)
-----	----	------------	------------	--------------	-----------	---------------

Wyjściowe różnice między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami, z wyjątkiem różnicy ($p = 0,021$) w odsetku płci – więcej mężczyzn w grupie AAT

Przepływ chorych	ITT, n (%)	mITT, n (%*)	Ukończenie badania (populacja mITT), n/N (%)	Ukończenie badania, n (%*)	Przerwanie leczenia, n (%*)
AAT	38 (100%)	36 (94,7%)	34/36 (94%)	Faza I (24 miesiące): 16 (42,1%) Faza II (30 miesięcy): 19 (50,0%) Całość: 35 (92,1%)	Przed rozpoczęciem fazy II (<i>extension period</i>): 2 (5,3%) Po rozpoczęciu fazy II (<i>extension period</i>): 1 (2,6%) Całość: 3 (7,9%)
PBO	39 (100%)	35 (89,7%)	31/35 (89%)	Faza I (24 miesiące): 15 (38,5%) Faza II (30 miesięcy): 17 (43,6%) Całość: 32 (82,1%)	Przed rozpoczęciem fazy II (<i>extension period</i>): 6 (15,4%) Po rozpoczęciu fazy II (<i>extension period</i>): 1 (2,6%) Całość: 7 (17,9%)
Ogółem	77 (100%)	71 (92,2%)	65/71 (91,5%*)	Faza I (24 miesiące): 31 (40,3%) Faza II (30 miesięcy): 36 (46,8%) Całość: 67 (87,0%)	Przed rozpoczęciem fazy II (<i>extension period</i>): 8 (10,4%) Po rozpoczęciu fazy II (<i>extension period</i>): 2 (2,6%) Całość: 10 (13,0%)

Wyniki

EXACTLE (publikacje: Dirksen 2009, Parr 2009, NCT00263887^)

Analiza skuteczności (AAT vs PBO)

Populacja mITT (N = 36 vs N = 35)

- Średnia zmiana gęstości tkanki płuc od wartości wyjściowej: w obu grupach istotny spadek gęstości ($p < 0,001$) wskazujący na postęp rozedmy płuc [g/l]:
 - Metoda 1 (fizjologiczna):
 - w 12 miesiącu (N = 34 vs N = 33): -1,765 (SD: 3,986) vs -2,217 (SD: 3,703)
 - w 24 miesiącu (N = 35 vs N = 32): -2,827 (SD: 5,009) vs -4,209 (SD: 3,447)
 - w 30 miesiącu (N = 18 vs N = 16): -3,252 (SD: 4,498) vs -4,707 (SD: 4,512)
 - średnia roczna utrata gęstości płuc: -1,384 (95% CI: -2,023; -0,745) vs -2,241 (95% CI: -2,905; -1,577), MD = 0,857 (95% CI: -0,065; 1,778), $p = 0,068$
 - Metoda 2 (statystyczna):
 - w 12 miesiącu (N = 34 vs N = 33): -0,742 (SD: 5,298) vs -1,026 (SD: 5,536)
 - w 24 miesiącu (N = 35 vs N = 32): -2,386 (SD: 5,253) vs -3,810 (SD: 4,062)
 - w 30 miesiącu (N = 18 vs N = 16): -2,408 (SD: 4,296) vs -3,462 (SD: 4,691)
 - średnia roczna utrata gęstości płuc: -1,114 (95% CI: -1,618; -0,611) vs -1,814 (95% CI: -2,339; -1,289), MD = 0,700 (95% CI: -0,028; 1,427), $p = 0,059$
 - Metoda 3 (fizjologiczna):
 - do ostatniego skanu (N = 36 vs N = 35): -3,387 (SD: 4,621) [LSM: -3,202 (SE: 0,657)] vs -4,822 (SD: 3,813) [LSM: -4,798 (SE: 0,671)]; MD = 1,596 (95% CI: -0,220; 3,412), $p = 0,084$
 - Metoda 4 (statystyczna):
 - do ostatniego skanu (N = 36 vs N = 35): **-2,895 (SD: 4,739) [LSM: -2,645 (SE: 0,526)] vs -4,124 (SD: 4,147) [LSM: -4,117 (SE: 0,539)]; MD = 1,472 (95% CI: 0,009; 2,935), $p = 0,049$**
- średnia roczna utrata objętości płuc (95% CI) [l]: 0,002 (-0,049; 0,053) vs 0,004 (-0,049; 0,057), MD = -0,002 (-0,075; 0,071), $p = 0,959$
- średnia roczna utrata masy płuc (95% CI) [g]: -4,901 (-10,196; 0,394) vs -9,770 (-15,275; -4,266), MD = 4,869 (-2,768; 12,507), $p = 0,207$
- średnie roczne zmniejszenie FEV1 (95% CI) [l]: -0,043 (-0,063; -0,024) vs -0,023 (-0,043; -0,004), $p = 0,147$
- średnie roczne zmniejszenie DLco (95% CI) [mmol/min/kPa]: -0,460 (-0,603; -0,317) vs -0,343 (-0,489; -0,196), $p = 0,257$
- średnie roczne zmniejszenie Kco (95% CI) [mmol/min/kPa/l]: -0,036 (-0,051; -0,020) vs -0,035 (-0,051; -0,020), $p = 0,967$
- średnia roczna częstość zaostrzeń: 2,55 (SD: 2,14) vs 2,19 (SD: 1,33), $p = 0,265$
- średnia zmiana całkowitego wyniku SGQR: 1,48 vs 2,37 (pogorszenie w obu grupach), $p = 0,695$

Analiza bezpieczeństwa (AAT vs PBO)

Populacja ITT (N = 38 vs N = 39)

- AEs ogółem: 37 (97%) vs 38 (97%), > 90% o nasileniu łagodnym do umiarkowanego
- AEs związane z leczeniem (*drug-related*): 11* (28,9%) vs 15* (38,5%)
- SAEs: 10 (26,3%) vs 18 (46,2%)
 - ciężkie zaostrzenia: 5 (13%) vs 6 (15%)
 - zapalenie płuc: 3 (8%) vs 4 (10%)

EXACTLE (publikacje: Dirksen 2009, Parr 2009, NCT00263887[^])

- AEs prowadzące do przerwania badania: 0 (0%) vs 2 (5,1%)

Uwagi

- populację ITT zdefiniowano jako wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; do populacji mITT włączano chorych, którzy mieli ≥ 2 wyniki prawidłowo wykonanych (*valid*) pomiarów gęstości płuc – wymagano wyników z wizyt 1 dnia badania oraz po 12 miesiącach lub później
- randomizacja: w stosunku 1:1, bloki permutacyjne (wielkość bloku: 4), za pomocą losowych kopert z kodem randomizacji, czynnik stratyfikacji: kraj
- zaślepienie: chorzy, personel medyczny, osoby wykonujące pomiary i ocenę punktów końcowych; zaślepienie utrzymywano do zakończenia analizy
- brak zaślepienia: personel apteczny przygotowujący interwencje i monitorująca go osoba
- badanie EXACTLE: *the EXAcerbations and CT scan as Lung End-points*
- populacja ITT – chorzy poddani randomizacji
- populacja mITT – populacja ITT z wykluczeniem chorych z < 2 poprawnymi skanami (początkowym i z okresu ≥ 12 miesięcy obserwacji)
- wszystkie skany analizowano w populacji mITT, pozostałe punkty końcowe w populacji ITT
- w publikacji Parr 2009 zaprezentowano wyniki dodatkowej analizy densytometrycznej

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w bazie *clinicaltrials.gov* do badania EXACTLE (NCT00263887) przypisano 3 publikacje zawierające wyniki (Brand 2009, Dirksen 2009, Soriano 2009) oraz 4 badania przypisane automatycznie poprzez numer identyfikacyjny próby klinicznej (Vijayasaritha 2012, Carter 2011, Stockley 2010, Parr 2009), jednak w publikacjach Brand 2009 i Soriano 2009 nie zawarto informacji mogących jednoznacznie potwierdzić, że zawarte w nich wyniki nawiązują do badania EXACTLE, natomiast w publikacji Stockley 2010 przeprowadzono porównanie próby EXACTLE z innym badaniem oceniającym skuteczność AAT, w artykule Carter 2011 przedstawiono analizę markera elastazy neutrofilowej (A α -Val³⁶⁰) w oparciu o wyniki pacjentów z badania EXACTLE, a w publikacji Vijayasaritha 2012 badano zależność pomiędzy częstością, długością i leczeniem zaostrzeń choroby a czynnością i gęstością płuc.

16.12.1.4 Badanie Dirksen 1999

Tabela 116. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Dirksen 1999*.

<i>Dirksen 1999</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	4 (R2; B1; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	2 (Dania, Holandia)	Sponsor	The Danish State Serum Institute, Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies, The National Danish Research Council for Public Health, The Danish Lung Foundation, and The Netherlands Asthma Foundation N.A.F. 93.21.
Okres obserwacji	≥ 3 lata (badanie zakończono po 5 latach); włączenie: 26 chorych w latach 1991-1995 z rejestru <i>the Danish Alpha1-Antitrypsin Deficiency Registry</i> , i 32 chorych w latach 1993-1997 z podobnego rejestru <i>Dutch Registry</i>		
Oszacowanie wielkości próby	tak, wielkość próby oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych dotyczących czynności płuc dla danych od pacjentów z genotypem PI*ZZ w UK i Danii; przy założeniu 50% utraty chorych w 3-letnim okresie obserwacji, oszacowano że populacja 50 chorych umożliwi wykazanie istotnego wpływu terapii AAT na wartość należnej FEV ₁		
Analiza statystyczna	Ocena wyższości (hipoteza <i>superiority</i>) AAT nad placebo w pogarszaniu czynności płuc mierzonej za pomocą zmiany wartości należnej FEV ₁ ; poziom istotności $p < 0,05$. Ocena parametrów densytometrycznych była standaryzowana za pomocą logarytmu objętości płuc (ang. <i>log-transformed lung volume</i>) celem wprowadzenia poprawki dla różnic objętości płuc pomiędzy poszczególnymi skanami. Jako główną miarę efektu ocenianego w badaniu wybrano roczną utratę gęstości płuc, obliczaną na podstawie wartości 15 percentyla gęstości płuc (PD15) dla oceny całych płuc oraz wartość dla pojedynczego skrawka mierzonego 5 cm poniżej ostrogi tchawicy.		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena FEV₁ – pomiar 15 minut po podaniu leków rozszerzających oskrzela (terbutalina 5 mg) w pozycji siedzącej, z założonym klipsem na nos; wartość obliczana na podstawie pomiarów pojemności życiowej (VC, z ang. <i>Vital Capacity</i>) i natężonej pojemności życiowej (FVC, z ang. <i>Forced Vital Capacity</i>) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena FVC, VC – pomiar 15 minut po podaniu leków rozszerzających oskrzela (terbutalina 5 mg) w pozycji siedzącej, z założonym klipsem na nos ocena zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLco) – obliczana na podstawie stałej dyfuzji tlenu węgla (K_{co}) i objętości pęcherzykowej 		

Dirksen 1999

- roczne zmniejszenie gęstości płuc oszacowane na podstawie zmiany wartości 15 procentyla gęstości płuc mierzonej TK, jednostka g/l, pomiar wykonany dla całych płuc oraz dla pojedynczego skrawka znajdującego się 5 cm poniżej ostrogi tchawicy (ang. *carina tracheae*)
- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- Interwencja: **AAT** (alfa1-antytrypsyna) dożylnie 250 mg/kg mc. co 4 tygodnie (Alfalastin®; Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies Lille, France) przez ≥ 3 lata
- Kontrola: **placebo** dożylnie – ludzka albumina w roztworze izotonicznym w dawce 625 mg/kg mc. co 4 tygodnie (Ph.Eur., Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies, Lille, France) przez ≥ 3 lata

Dodatkowe leczenie: nie podano informacji

Populacja

- Kryteria włączenia**
- niedobór alfa1-antytrypsyny (AATD), fenotyp PI*ZZ (weryfikacja przez ogniskowanie izoelektryczne)
 - umiarkowana do ciężkiej rozedma płuc – FEV₁ 30-80% wartości należnej

- Kryteria wykluczenia**
- palenie tytoniu w okresie 6 miesięcy przed rekrutacją
 - dodatni wynik testu na kotylinę w moczu (testy wykonywane co 4 tygodnie w trakcie badania)

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SE) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wartość % należnej FEV ₁ (SE)	Średnia wartość % należnej DLco (SE)	Średnia gęstość tkanki płuc w obrazie TK (SE) [g/l]
chorzy z rejestru duńskiego	26	50,4 (1,62)	14 (53,8%)	49,4% (2,75)	59,5% (3,28)	76,7 (6,15)
chorzy z rejestru holenderskiego	30	45,1 (1,17)	20 (66,7%)	47,1% (2,58)	61,2% (2,98)	70,5 (2,14)

Wyjściowe różnice między grupami Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami AAT i placebo; charakterystyki pacjentów włączonych z obu rejestrów różniły się – Duńczycy byli średnio o 5 lat starsi

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Analiza skuteczności	Analiza bezpieczeństwa	Ukończenie badania
AAT	28	28 (100%)	28 (100%)	bd.
placebo	28	28 (100%)	28 (100%)	bd.
łącznie	56	56 (100%)	56 (100%)	54 (96,4%)

Wyniki**Skuteczność kliniczna (AAT vs placebo)**

Populacja ITT (N = 28 vs N = 28),

dane przedstawiono w następujący sposób: średnia wartość początkowa (SE), średnia roczna zmiana (SE) dla AAT vs dane dla placebo, średnia różnica (MD) i (SE), ocena istotności statystycznej (wartość p)

- **średnia roczna zmiana wartości FEV₁ [ml]:** 1600 (94,6), -78,9 (12,0) vs 1650 (107), -59,1 (11,9), MD = -19,8 (16,9), p = 0,25

Dirksen 1999

- **średnia roczna zmiana wartości FEV₁ obliczana w samodzielnym pomiarze spirometrycznym (PASS) [ml]:** 1340 (93,2), -26,5 (15,1) vs 1500 (118), -25,2 (22,0), MD = -1,3 (26,7), p = 0,96
- **średnia roczna zmiana % wartości należnej FEV₁:** 46,2% (2,25), -2,11 (0,35) vs 50,0% (3,01), -1,47 (0,35), MD = -0,64 (0,50), p = 0,20
- **średnia roczna zmiana wartości FVC [ml]:** 4380 (249), -33,1 (27,1) vs 4350 (209), -8,1 (27,0), MD = -24,9 (38,3), p = 0,52
- **średnia roczna zmiana % wartości należnej FVC:** 102% (3,42), -0,55 (0,63) vs 108% (3,10), 0,08 (0,63), MD = -0,63 (0,90), p = 0,48
- **średnia roczna zmiana wartości VC [ml]:** 4870 (260), -77,4 (23,3) vs 4770 (223), -49,9 (23,2), MD = -27,5 (32,9), p = 0,41
- **średnia roczna zmiana % wartości należnej VC:** 110% (3,28), -1,46 (0,54) vs 115% (3,58), -0,80 (0,54), MD = -0,66 (0,77), p = 0,40
- **średnia roczna zmiana wartości DLco [mmol/min/kPa]:** 5,93 (0,31), -0,19 (0,04) vs 5,82 (0,35), -0,16 (0,04), MD = -0,03 (0,06), p = 0,60
- **średnia roczna zmiana % wartości należnej DLco:** 60,8% (3,06), -1,76 (0,43) vs 60,7% (3,20), -1,34 (0,43), MD = -0,42 (0,61), p = 0,50
- **średnia roczna zmiana wartości Kco [mmol/min/kPa/l]:** 0,98 (0,06), -0,0168 (0,004) vs 0,94 (0,05), -0,0162 (0,004), MD = -0,0006 (0,01), p = 0,92
- **średnia roczna zmiana % wartości należnej Kco:** 55,4% (2,89), -0,68 (0,26) vs 52,1% (2,80), -0,69 (0,26), MD = -0,01 (0,37), p = 0,98
- **średnia roczna utrata gęstości płuc, pomiar całych płuc [g/l]:** 67,7 (4,17), -1,50 (0,41) vs 73,0 (4,78), -2,57 (0,41), MD = 1,07 (0,58), p = 0,07
- **średnia roczna utrata gęstości płuc, pomiar skrawka 5 cm poniżej ostrogi tchawicy [g/l]:** 66,7 (4,31), -1,90 (0,47) vs 72,8 (4,56), -2,74 (0,46), MD = 0,83 (0,66), p = 0,21

Bezpieczeństwo (AAT vs placebo)**Populacja ITT (N = 28 vs N = 28),**

- nie zaobserwowano żadnych AEs w trakcie terapii AAT lub placebo

Uwagi

- randomizacja: metoda minimalizacji, czynniki stratyfikacji: wiek, wartość należnej FEV₁, narodowość
- 2 chorych (z Holandii) wycofano z badania w trakcie 2 pierwszych lat z powodu ponownego rozpoczęcia palenia tytoniu; dane pochodzące od tych pacjentów wykluczono z dalszych analiz

16.12.2 Badania RCT – porównanie preparatów Respreeza i Prolastin

16.12.2.1 Badanie Stocks 2006

Tabela 117. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Stocks 2006*.

Stocks 2006			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą + otwarta faza dodatkowa		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	4 (R1; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	Sponsor	ZLB Behring LLC
Okres obserwacji	10 tygodni fazy podwójnie zaślepionej + 14 tygodni podawania produktu Respreeza bez zaślepienia (open-label) + 6. miesięczna obserwacja chorych w kierunku zakażeń		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono informacji na temat oszacowania wielkości próby		
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>hipoteza biorównoważności (<i>non-inferiority</i>) dwóch różnych produktów AAT: Respreeza i Prolastin – wykazana jeśli dolna wartość 90% CI dla różnicy w średnim stężeniu AAT w surowicy w stanie stacjonarnym (<i>steady-state</i>) między grupami > -3 μM (przy założeniu, że różnica między grupami wyniesie nie więcej niż -3 μM);</p> <p>druga hipoteza zakładała, że w grupie produktu Respreeza stężenie AAT w surowicy w stanie stacjonarnym wyniesie ≤ 11 μM – odrzucona jeśli dolna wartość 90% CI > 11 μM;</p> <p>przyjęto poziom istotności statycznej p = 0,05;</p> <p>analiza bezpieczeństwa prezentowana za pomocą statystyk opisowych</p>		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena stężenia AAT w surowicy w stanie stacjonarnym (<i>steady-state</i>) pomiędzy 7. a 11. tygodniem leczenia w grupie produktu Respreeza w porównaniu z grupą produktu Prolastin <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> produkt Respreeza, dożylnie w dawce 60 mg/kg co tydzień; liczba podanych wlewów: 301 produkt Prolastin, dożylnie w dawce 60 mg/kg co tydzień; liczba podanych wlewów: 142 			
Okres leczenia: faza z podwójnym zaślepieniem: 10 tygodni; otwarta faza: 14 tygodni.			
Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano.			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> diagnoza AATD (stężenie AAT w surowicy < 11 μM), fenotyp PI*ZZ, PI*Z null lub Pi null null rozedma potwierdzona w obrazie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (ang. <i>thin section computerized tomography scan</i>) spełnienie ≥ 1 kryterium z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> zniszczenie płuc potwierdzone w badaniu RTG nieprawidłowa czynność płuc (FEV₁ ≤ 80% wartości należnej) roczny spadek FEV₁ ≥ 35 ml lub FEV₁ ≥ 18% wartości należnej 		

Stocks 2006

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • brak leczenia preparatami AAT lub produktami osoczopochodnymi w ciągu ≥ 4 tygodni przed skryningiem (z wyjątkiem osób, które uczestniczyły we wcześniejszych badaniach nad produktem Respreeza) • wiek 18-70 lat • mężczyźni oraz kobiety w wieku pomenopauzalnym, niebędące w ciąży, nie w okresie laktacji, stosujące powszechnie uznane metody antykoncepcji, z ujemnym wynikiem testu ciążyowego • zgoda na udział w badaniu i chęć uczestnictwa w nim przez 6 miesięcy
	<ul style="list-style-type: none"> • istotna choroba współistniejąca • uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych • alergia na produkty lecznicze wyprodukowane z osocza lub mannitol • selektywny niedobór IgA • obecnie palący • osoby, które uczestniczyły w badaniach nad nowymi lekami lub produktami leczniczymi znajdującymi się w obrocie w ciągu 3 miesięcy • zakażenie HIV, HBC lub HCV

Charakterystyka populacji ^A	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Fenotyp PI*ZZ, n (%)	Średnia wartość %FEV ₁ (SD)	Średnie stężenie AAT (SD) [μ M]
Respreeza	30	50 (7) (zakres: 37-68)	21 (70%)	30 (100%)	48,0 (22,2) (zakres: 16,0-92,9)	5,7 (1,5) (zakres: 3,7-10,1) (n = 29)
Prolastin	14	56 (9) (zakres: 40-72)	7 (50%)	14 (100%)	45,2 (16,7) (zakres: 15,0-84,2)	6,0 (1,4), (zakres: 3,6-9,2)

Wyjściowe różnice pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych chorych pomiędzy grupami, z średniej wieku (w grupie produktu Respreeza młodszy pacjenci, 50 vs 56 lat, $p = 0,0095$).

Przebieg chorych	Chorzy włączeni do badania, poddani randomizacji, n	Ukończenie fazy podwójnie zaślepionej, n (%)	Ukończenie fazy otwartej, n (%)	Ukończenie obserwacji oceny bezpieczeństwa w kierunku zakażeń wirusowych, n (%)
Respreeza	30	30 (100%)	–	–
Prolastin	14	13 (93%)	–	–
Łącznie	44	43 (98%)	42 (95%)	41 (93%)

Wyniki

Analiza skuteczności

Repsreeza vs Prolastin, N = 30 vs N = 14

- wykazano biorównoważność preparatów Respreeza oraz Prolastin: dolna wartość 90% CI dla różnicy średniego stężenia AAT w stanie stacjonarnym (*steady-state*) w okresie 7-11 tygodnia badania $> -3 \mu\text{M}$: $-2,77 \mu\text{M}$, $p = 0,0722$
- średnie stężenie AAT w surowicy w stanie stacjonarnym w okresie 7-11 tygodnia w grupie produktu Respreeza: 17,7 (90%: 16,9; 18,5) μM – większe niż wartość progu terapeutycznego 11 μM

Analiza bezpieczeństwa:

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny

Stocks 2006Faza z podwójnym zaślepieniem: 10 tygodni (Respreeza vs Prolastin, 301 wlewów vs 142 wlewy):

- nie odnotowano różnic w profilu bezpieczeństwa ocenianych leków
- nie odnotowano ciężkich (*serious*) lub poważnych (*severe*) AEs związanych z leczeniem w ocenie badacza
- AEs: 121 vs 73 zdarzeń; częstość w przeliczeniu na wlew: 0,402 vs 0,514, różnica pomiędzy grupami NS
- ciężkie (*severe*) AEs: 6 vs 11 zdarzeń, częstość w przeliczeniu na wlew: 0,020 vs 0,077
- AEs związane z lekiem: 2 vs 3 zdarzenia, częstość w przeliczeniu na wlew: 0,007 vs 0,021
- ciężkie (*serious*) AEs: 3 vs 10 zdarzeń; częstość w przeliczeniu na wlew: 0,010 vs 0,070, różnica pomiędzy grupami NS
- zgony: 1 w grupie produktu Prolastin, uznany za niezwiązany ze stosowanym lekiem

Faza z podwójnym zaślepieniem: 14 tygodni (Respreeza):

- AEs związane z lekiem: 1 (łagodne zmęczenie)
- Ponadto nie stwierdzono przypadków przeniesienia wirusa HAV, HBV, HCV, HIV i B19 (po 6 miesiącach od zakończenia leczenia w fazie otwartej).

Uwagi

- cel badania: ocena biorównoważności dwóch produktów AAT: Respreeza i Prolastin, ich profilu bezpieczeństwa i tolerancji
- randomizacja: w stosunku 2:1 odpowiednio do grup Respreeza:Prolastin
- podwójne zaślepienie: zastosowanie dwóch nieprzezroczystych toreb infuzyjnych przygotowanych w szpitalnej aptece; w grupie produktu Respreeza do drugiej torby dodawana była sól fizjologiczna (objętość i czas wlewu produktu Prolastin jest dwa razy większy niż produktu Respreeza)
- analiza biorównoważności – chorzy poddani randomizacji, z dostępnymi danymi
- analiza bezpieczeństwa – populacja chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku
- żadnego chorego nie utracono z obserwacji

16.12.3 Badania obserwacyjne z kohortą referencyjną

16.12.3.1 Schouten 2021 (rejestr AIR)

Tabela 118. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Schouten 2021*.

Schouten 2021 (rejestr AIR; publikacje <i>Schouten 2021</i> , <i>Stockley 2007</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe, z równoczesną grupą kontrolną, przeprowadzone na podstawie danych prospektywnie gromadzonych w rejestrze.	Okres obserwacji	średnia w grupie nieleczonej: 8,60 lat (SD: 3,34), średnia w grupie leczonej: 8,59 lat (SD: 2,62)
Skala NOS	9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	IIID
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Hiszpania, Niemcy, Włochy, Holandia i Wielka Brytania)	Sponsor	<i>Stichting AIR</i>
Oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono. 		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Dane stratyfikowano według kraju, zmienne katagoryczne podano jako liczby i procenty, zmienne ciągłe jako średnią \pmSD. Do określenia rocznego spadku wartości FEV1 „po podaniu leku rozszerzającego oskrzela” w dwóch grupach pacjentów z ZZ-AATD, z terapią wspomagającą i bez, zastosowano liniowe modele efektów mieszanych (<i>linear mixed effects models</i>). W liniowych modelach efektów mieszanych, „po podaniu leku rozszerzającego oskrzela” wartość FEV1 w różnych punktach czasowych stanowiła zmienną zależną (<i>dependent variable</i>), a jako efekty stałe (<i>fixed effects</i>) przyjęto sposób leczenia, czas trwania obserwacji i interakcję między czasem trwania obserwacji a leczeniem, płcią, wiekiem w dniu moment obserwacji i liczbę paczko-lat wcześniejszego używania tytoniu. Do oceny czy terapia ma wpływ na spadek FEV1 użyto testu ilorazu wiarygodności (<i>likelihood ratio</i>), za istotny wynik przyjmując różnicę wartości $p < 0,05$ 		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnioroczne zmiany procenta należnej wartości FEV1 [%] po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (<i>post-bronchodilator</i>) <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnioroczne zmiany wartości FEV1 [l] po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> Badanie nieinterwencyjne: pacjenci otrzymywali lub nie otrzymywali leczenia suplementacyjnego AAT zgodnie z uwarunkowaniami rutynowej praktyki klinicznej. W oparciu o status leczenia suplementacyjnego wyróżniono następujące grupy pacjentów, które poddano porównaniu: dobór pacjentów do grup na podstawie miejsca zamieszkania w kraju z dostępnością i refundacją terapii wspomagającej lub bez takiej dostępności i refundacji <ul style="list-style-type: none"> <u>pacjenci nieleczeni AAT</u> – pacjenci nieleczeni znajdujący się w krajach, w których nie jest dostępna i refundowana terapia wspomagająca (Holandia i Wielka Brytania): N = 246; <u>pacjenci leczeni AAT</u> – tylko pacjenci leczeni znajdujący się w krajach, w których dostępna i refundowana jest terapia wspomagająca (Hiszpania, Niemcy i Włochy), N = 128 Nie podano jakie produkty były stosowane. Stosowano leki rozszerzające oskrzela (po ich podaniu wykonywano pomiary spirometryczne), ale nie podano jakie. 			

Schouten 2021 (rejestr AIR; publikacje Schouten 2021, Stockley 2007)

Populacja

- Kryteria włączenia**
- Kryteria włączenia do rejestru AIR (Stockley 2007):
 - AATD, genotypy ZZ, SZ lub inne rzadkie warianty niedoborowe (stężenie A1AT < 11 μ M)
 - Wiek >18 lat.
 - Kryteria włączenia do badania Schouten 2021:
 - AATD, genotyp ZZ;
 - wiek \geq 25 lat;
 - dostępność danych z okresu obserwacji \geq 4 lat;
 - początkowa wartość należącej FEV1 po podaniu leków rozszerzających oskrzela 30%-65% (w momencie włączenia do rejestru AIR).

Kryteria wykluczenia

- Brakujące dane dla kluczowych zmiennych: data urodzenia, płeć, wzrost, status palenia tytoniu, genotyp i status terapii AAT;
- Osoby poddane przeszczepieniu płuc;
- Aktywni palacze lub osoby, które przestały palić <6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia AAT.

- Charakterystyka wyjściowa dostępna w publikacji Schouten 2021, (N = 374)

Charakterystyka badanej kohorty	Status leczenia	Liczba pacjentów	Wiek [lata], średnia (SD)	Płeć męska, n (%)	Status palenia, n (%)			Początkowa wartość należącej FEV1 [%], średnia (SD)	Początkowa wartość należącej FEV1 [l], średnia (SD)
					nigdy	w przeszłości	paczkolata (SD)		
Holandia	nieleczeni	59	46,7 (7,6)	33 (55,9%)	4 (6,8%)	55 (93,2%)	17,2 (10,1)	47,3 (9,1)	1,65 (0,39)
Wielka Brytania	nieleczeni	187	52,3 (8,7)	119 (63,6%)	28 (15,0%)	159 (85,0%)	20,7 (21,3)	46,4 (9,6)	1,46 (0,40)
Włochy	leczeni	3	61,0 (6,0)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	15 (15)	37,3 (4,9)	0,90 (0,15)
Niemcy	leczeni	116	53,4 (9,7)	76 (65,5%)	26 (22,4%)	90 (77,6%)	15,4 (12,5)	46,2 (10,1)	1,50 (0,42)
Hiszpania	leczeni	9	53,0 (4,8)	6 (66,7%)	0 (0%)	9 (100%)	17,3 (5,3)	47,2 (7,7)	1,45 (0,41)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie podano informacji.

Przeptyw chorych	Kraj	Status leczenia	N	Brakujące dane	N	Kryteria wykluczenia	N	Leczeni	Nieleczeni	Uwzględnieni w analizie
Wielka Brytania	nieleczeni	443	301	160	152	8	3	5	3	
Włochy	leczeni	1142	72	1070	869	189	2	187	187	
Niemcy	leczeni	1114	62	1052	901	151	116	35	116	
Hiszpania	leczeni	146	1	145	128	17	35	8	9	

Schouten 2021 (rejestr AIR; publikacje Schouten 2021, Stockley 2007)

Wyniki

Analiza skuteczności, brak terapii AAT vs terapia AAT

Analiza dla 2268 dostępnych wartości FEV1, przy średniej rocznej 6,1 wartości FEV1 na pacjenta ZZ-AATD.

- Średnioroczny spadek procenta należnej wartości FEV1 [%] po podaniu leku rozszerzającego oskrzela: -0,931%/rok (95% CI: -1,144; -0,718) vs -1,016%/rok (95% CI: -1,319; -0,7145), $p = 0,71$
- Średnioroczny spadek wartości FEV1 [l] po podaniu leku rozszerzającego oskrzela: -0,0291 l/rok (95% CI: -0,0360; -0,0223) vs -0,0339 l/rok (95% CI: -0,0434; -0,02432), $p = 0,67$

Analiza bezpieczeństwa

- Nie oceniano bezpieczeństwa leczenia.

Uwagi

- Rejestr *Alpha One International Registry* (AIR) został zainicjowany w celu dostosowania się do zaleceń WHO dotyczących ustanowienia międzynarodowego rejestru a1-ATD, scharakteryzowanego w możliwie jak najbardziej znormalizowany sposób poprzez wykorzystanie wspólnej bazy danych. Głównymi celami rejestru były: 1) stworzenie międzynarodowej bazy danych pacjentów i ich danych demograficznych; 2) promowanie badań podstawowych i klinicznych nad a1-ATD oraz koordynowanie działalności; 3) gromadzenie, ocena i rozpowszechnianie informacji dotyczących wszystkich aspektów a1-ATD; oraz 4) zachęcanie do wsparcia i świadomości a1-ATD. Do końca 2005 roku do rejestru włączono dane od pacjentów z 21 krajów (z 4 kontynentów). Wszystkie dane są scalane i sprawdzane pod kątem spójności i brakujących wartości;
- W badaniu *Schouten 2021* wykorzystano dane z rejestru do 1 stycznia 2014 roku;
- W badaniu *Schouten 2021* w bazie danych AIR zidentyfikowano łącznie 3248 zarejestrowanych pacjentów z Wielkiej Brytanii, Holandii, Niemiec, Włoch i Hiszpanii. Na podstawie brakujących danych lub kryteriów wykluczenia z dalszej analizy wykluczono 2821 pacjentów. Dodatkowo zidentyfikowaliśmy 48 pacjentów, którzy kwalifikowali się do terapii zastępczej w swoim kraju, ale nie byli leczeni z nieudokumentowanych powodów i dlatego zostali również wykluczeni z analizy. Łącznie 374 pacjentów zostało poddanych analizie liniowym modelem efektów mieszanych. Do grupy bez terapii AAT (kontrola) zakwalifikowano 246 pacjentów, a do grupy z terapią AAT 128 pacjentów;
- Ogółem przeanalizowano 2268 wartości FEV1, ze średnią liczbą rocznych wartości FEV1 6,1 na pacjenta z ZZ-AATD. Wszystkie wyjściowe wartości FEV1 zostały udokumentowane po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. Jednak 180 (7,9%) wartości kontrolnych po podaniu leku rozszerzającego oskrzela nie zostało udokumentowanych ani formalnie ocenionych i dlatego zostało zastąpione przez „formalne wartości FEV1 przed lekiem rozszerzającym oskrzela” od 113 pacjentów z ZZ-AATD udokumentowanych w bazie danych, tak jak w przypadku zwykłej codziennej terapii lekiem rozszerzającym oskrzela.
- Zalety badania Schouten 2021 (zdefiniowane przez autorów): 1) W badaniu połączono dane z 5 różnych krajów, tworząc dwie grupy. Wykorzystanie danych z międzynarodowego rejestru chorób rzadkich umożliwia analizę danych większej liczby pacjentów z ZZ-AATD oraz stwarza możliwość łączenia danych z krajów, w których nie ma dostępnej terapii wspomagającej z danymi z krajów, w których augmentacja AAT terapia jest zarówno dostępna, jak i refundowana; 2) Większość włączonych pacjentów miała wielokrotne wartości pomiarów FEV1 w okresie obserwacji >8 lat, ze średnią liczbą wartości FEV1 na pacjenta wynoszącą 6,1 dla analizy nachylenia (*slope analysis*). Te dwa czynniki zwiększają trafność prezentowanej średniej obu grup w badaniu; 3) Błąd selekcji pacjentów włączanych do badania został ograniczony przy użyciu wytycznych ATS/ERS do diagnozowania i leczenia osób z AATD; 4) W badaniu spadek FEV1 wyraża się przede wszystkim w % wartości należnej FEV1, zamiast w litrach na rok, aby uwzględnić skorygowaną wartość spadku FEV1 związanego z wiekiem;
- Ograniczenia badania Schouten 2021 (zdefiniowane przez autorów): 1) Większość danych została dodana retrospektywnie z akt papierowych do rejestru, co spowodowało brak niektórych danych, nawet po dwóch próbach o dane od autorów sprawdzających ich dane źródłowe, a tym samym doprowadziło do dużej liczby wykluczonych pacjentów, co mogło prowadzić do nieumyślnego błędu selekcji i znacznego zmniejszenia liczby pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia; 2) Z biegiem lat dożyłny schemat dawkowania AAT w 3 krajach był zmienny i od czasu do czasu przerywany z powodu problemów z dostawą leków. Ta przerwa w terapii nie została dokładnie udokumentowana w rejestrze; 3) W badaniu wybór analizy wartości FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela zamiast wartości FEV1 przed lekiem rozszerzającym oskrzela oparto na wytycznych ATS/ERS dotyczących analizy FEV1 w okresie obserwacji w POChP. Niniejsze wytyczne nie określają formalności ani zastosowania rodzaju lub dawki leku rozszerzającego oskrzela, tj. krótko działającego β_2 -mimetyku lub krótko działającego antagonisty receptora muskarynowego. W bazie danych AIR nie zebrano danych dotyczących rodzaju leku rozszerzającego oskrzela stosowanego do pomiaru wartości FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. Rejestr nie zawiera również danych dotyczących stosowania i czasu stosowania długo działających leków rozszerzających oskrzela w dniu spirometrii; 4) Znanne są inne czynniki wpływające na spadek wartości FEV1 w AATD: wyjściowa wartość

Schouten 2021 (rejestr AIR; publikacje Schouten 2021, Stockley 2007)

FEV1, historia palenia, wiek, wskaźnik masy ciała (BMI) i wskaźnik zaostrzeń (*exacerbation rate*). W bazie danych AIR nie rejestruje się danych dotyczących wskaźnika zaostrzeń ani objawów ze strony układu oddechowego, z wyjątkiem wyjściowego wyniku kwestionariusza SGRQ. W bazie danych często brakuje dalszych danych dla wartości BMI i częstości zaostrzeń. Jednak inne znane czynniki wpływające na spadek FEV1, tj. historia palenia i wiek pacjenta, zostały zastosowane jako czynniki zakłócające w modelach mieszanych. Chociaż palenie ma duży wpływ na spadek wartości FEV1, należy zauważyć, że wszyscy pacjenci w grupie leczonej AAT musieli przestać palić, co samo w sobie prawdopodobnie zmniejszyłoby późniejszy spadek. Czas od rzucenia palenia do daty rozpoczęcia leczenia wspomagającego (okres bycia byłym palaczem) nie może być traktowany jako czynnik zakłócający w modelu efektów mieszanych. W ten sposób nie można by wymodelować osób, które nigdy nie paliły bez stworzenia kolejnej, mniejszej analizy podgrup. Dlatego w modelach mieszanych zastosowano tylko liczbę paczko-lat.

16.12.3.2 Rahaghi 2020 (rejestr NHLBI)Tabela 119. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Rahaghi 2020*.

Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe, z równoczesną grupą kontrolną, przeprowadzone na podstawie danych prospektywnie gromadzonych w rejestrze.	Okres obserwacji	Średnia: 1597 dni
Skala NOS	9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	IIID
Liczba ośrodków	37 (USA i Kanada)	Sponsor	National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health
Oszacowanie wielkości próby	<ul style="list-style-type: none"> Oszacowanie precyzji estymacji przeprowadzono dla wyjściowego rejestru NHLBI, przy założeniu zakwalifikowania 1000 pacjentów. 		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Analizę przeżycia przeprowadzono metodą regresji proporcjonalnych hazardów Cox'a, z czasem do zdarzenia cenzorowanym po 2500 dniach (6,8 roku, zgodnie z oryginalnym protokołem rejestru NCBI). Obserwacje cenzorowano w dniu ostatniego kontaktu. W ramach wieloczynnikowych analiz regresji oceniano wpływ na wyniki wyjściowych różnic pomiędzy porównywanymi kohortami pod względem: wieku, płci, liczby paczko-lat palenia tytoniu, FEV1% w.n., DLCO% w.n., TLC% w.n., poziomu wykształcenia i BMI. Za istotne uznawano wyniki przy $p < 0,05$. Wyniki prezentowano jako HR (95% CI). 		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy. 		
• Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> Badanie nieinterwencyjne: pacjenci otrzymywali lub nie otrzymywali leczenia suplementacyjnego AAT zgodnie z uwarunkowaniami rutynowej praktyki klinicznej. W oparciu o status leczenia suplementacyjnego wyróżniono następujące grupy pacjentów, które poddano porównaniu: <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nieleczeni AAT (w żadnym momencie obserwacji w badaniu): N = 452; 			

Rahaghi 2020 (rejestr NHLBI; publikacje opisujące metodykę i charakterystykę wyjściowej kohorty NHLBI: *Stoller 2003, McElvaney 1997, Schluchter 1994*)

- pacjenci leczenia AAT (przyjmujący dożylnie, oczyszczony preparat ludzkiej alfa-1 antytrypsyny – produkt leczniczy Prolastin), N = 674; w tym:
 - pacjenci leczenia w sposób ciągły (tj. w całym okresie obserwacji): N = 406;
 - pacjenci leczenia okresowo (rozpoczęli leczenie w trakcie trwania badania): N = 268.
- Wszyscy pacjenci w grupie leczonej otrzymywali produkt Prolastin.
- Nie opisano innych leków/terapii stosowanych przez pacjentów (pacjenci otrzymywali standardowe leczenie w rutynowej praktyce klinicznej).

Populacja																																																																																																																		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Kryteria włączenia do rejestru NHLBI (<i>McElvaney 1997</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie AAT w osoczu ≤ 11 $\mu\text{mol/l}$ lub genotyp ZZ lub Z/null; ○ wiek ≥ 18 lat; ○ u chorych otrzymujących leczenie suplementacyjne oznaczenie stężenia AAT wykonywano centralnie po przerwaniu terapii na okres 4 tygodni; dopuszczano włączenie osób, które nie zgodziły się na zaprzestanie terapii, a które spełniały kryterium genotypu; ○ dopuszczano włączenie osób po przeszczepieniu płuc lub oczekujących na przeszczepienie, które spełniały powyższe kryteria; ○ dopuszczano włączenie osób po przeszczepieniu wątroby, na podstawie wyników oznaczenia poziomu AAT w osoczu przed zabiegiem. • Dostępność danych do poszczególnych analiz (wyjściowa wartość FEV1, DL_{CO}, TLC, RV). 																																																																																																																	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Nie określono dodatkowych kryteriów wykluczenia. 																																																																																																																	
Charakterystyka badanej kohorty	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Charakterystyka wyjściowa dostępna w publikacji <i>Rahaghi 2020</i>, bez podziału wg statusu leczenia AAT (N = 1126)</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Status przeżycia</th> <th>Liczba pacjentów</th> <th>Wiek [lata], średnia (SD)</th> <th>Płeć męska, n (%)</th> <th>DL_{CO} [% w.n.]</th> <th>TLC [% w.n.]</th> <th>BMI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">FEV1 <10%</td> <td>przeżycie</td> <td>1</td> <td>45,1</td> <td>1 (100%)</td> <td>4,4</td> <td>bd.</td> <td>27,9</td> </tr> <tr> <td>zgon</td> <td>5</td> <td>46,3 (5,1)</td> <td>3 (60,0%)</td> <td>9,0 (2,9)</td> <td>89,5 (23,4)</td> <td>18,2 (3,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FEV1 10–20%</td> <td>przeżycie</td> <td>90</td> <td>46 (7,3)</td> <td>55 (61,1%)</td> <td>28,8 (12,8)</td> <td>113,1 (23,7)</td> <td>24,4 (4,9)</td> </tr> <tr> <td>zgon</td> <td>65</td> <td>48,6 (9,2)</td> <td>41 (63,0%)</td> <td>22,1 (11,6)</td> <td>109,8 (29,3)</td> <td>22,8 (4,6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FEV1 20–30%</td> <td>przeżycie</td> <td>194</td> <td>46,1 (8,3)</td> <td>113 (58,3%)</td> <td>38,1 (14,3)</td> <td>110,5 (25,6)</td> <td>25,7 (5,5)</td> </tr> <tr> <td>zgon</td> <td>70</td> <td>51,6 (10,7)</td> <td>37 (52,9%)</td> <td>33,7 (15,5)</td> <td>104,7 (28,8)</td> <td>23,9 (5,3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FEV1 30–40%</td> <td>przeżycie</td> <td>195</td> <td>46,8 (9,1)</td> <td>127 (65,1%)</td> <td>46,7 (14)</td> <td>110,3 (20,3)</td> <td>26,1 (5,3)</td> </tr> <tr> <td>zgon</td> <td>34</td> <td>56,2 (11)</td> <td>21 (61,8%)</td> <td>36,4 (14)</td> <td>107,1 (33,1)</td> <td>25,6 (5,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FEV1 40–50%</td> <td>przeżycie</td> <td>99</td> <td>48,7 (10,6)</td> <td>53 (53,5%)</td> <td>49,9 (14,5)</td> <td>108,6 (24,4)</td> <td>26,0 (4,7)</td> </tr> <tr> <td>zgon</td> <td>13</td> <td>54,9 (10,9)</td> <td>6 (46,2%)</td> <td>52,6 (13,2)</td> <td>112 (17,6)</td> <td>26,1 (5,4)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FEV1 50–60%</td> <td>przeżycie</td> <td>73</td> <td>48,3 (10,7)</td> <td>41 (56,2%)</td> <td>56,2 (15,1)</td> <td>110,6 (23,4)</td> <td>26,5 (4,5)</td> </tr> <tr> <td>zgon</td> <td>7</td> <td>59,6 (14,5)</td> <td>4 (57,1%)</td> <td>58,4 (9,4)</td> <td>107,6 (19)</td> <td>25,6 (5,6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">FEV1 >60%</td> <td>przeżycie</td> <td>268</td> <td>41,7 (11,4)</td> <td>112 (41,8%)</td> <td>74,3 (18,9)</td> <td>107 (17,6)</td> <td>27,2 (5,4)</td> </tr> <tr> <td>zgon</td> <td>12</td> <td>50,5 (11,1)</td> <td>12 (100%)</td> <td>73,4 (15,6)</td> <td>109,4 (12,5)</td> <td>30 (7,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Charakterystyka całej, wyjściowej kohorty rejestru NHLBI, wg pierwotnej klasyfikacji do grup na podst. statusu leczenia wg <i>Stoller 2003</i>; genotyp/fenotyp wg <i>McElvaney 1997</i> (N = 1129)</u></p>		Status przeżycia	Liczba pacjentów	Wiek [lata], średnia (SD)	Płeć męska, n (%)	DL _{CO} [% w.n.]	TLC [% w.n.]	BMI	FEV1 <10%	przeżycie	1	45,1	1 (100%)	4,4	bd.	27,9	zgon	5	46,3 (5,1)	3 (60,0%)	9,0 (2,9)	89,5 (23,4)	18,2 (3,0)	FEV1 10–20%	przeżycie	90	46 (7,3)	55 (61,1%)	28,8 (12,8)	113,1 (23,7)	24,4 (4,9)	zgon	65	48,6 (9,2)	41 (63,0%)	22,1 (11,6)	109,8 (29,3)	22,8 (4,6)	FEV1 20–30%	przeżycie	194	46,1 (8,3)	113 (58,3%)	38,1 (14,3)	110,5 (25,6)	25,7 (5,5)	zgon	70	51,6 (10,7)	37 (52,9%)	33,7 (15,5)	104,7 (28,8)	23,9 (5,3)	FEV1 30–40%	przeżycie	195	46,8 (9,1)	127 (65,1%)	46,7 (14)	110,3 (20,3)	26,1 (5,3)	zgon	34	56,2 (11)	21 (61,8%)	36,4 (14)	107,1 (33,1)	25,6 (5,0)	FEV1 40–50%	przeżycie	99	48,7 (10,6)	53 (53,5%)	49,9 (14,5)	108,6 (24,4)	26,0 (4,7)	zgon	13	54,9 (10,9)	6 (46,2%)	52,6 (13,2)	112 (17,6)	26,1 (5,4)	FEV1 50–60%	przeżycie	73	48,3 (10,7)	41 (56,2%)	56,2 (15,1)	110,6 (23,4)	26,5 (4,5)	zgon	7	59,6 (14,5)	4 (57,1%)	58,4 (9,4)	107,6 (19)	25,6 (5,6)	FEV1 >60%	przeżycie	268	41,7 (11,4)	112 (41,8%)	74,3 (18,9)	107 (17,6)	27,2 (5,4)	zgon	12	50,5 (11,1)	12 (100%)	73,4 (15,6)	109,4 (12,5)	30 (7,1)
	Status przeżycia	Liczba pacjentów	Wiek [lata], średnia (SD)	Płeć męska, n (%)	DL _{CO} [% w.n.]	TLC [% w.n.]	BMI																																																																																																											
FEV1 <10%	przeżycie	1	45,1	1 (100%)	4,4	bd.	27,9																																																																																																											
	zgon	5	46,3 (5,1)	3 (60,0%)	9,0 (2,9)	89,5 (23,4)	18,2 (3,0)																																																																																																											
FEV1 10–20%	przeżycie	90	46 (7,3)	55 (61,1%)	28,8 (12,8)	113,1 (23,7)	24,4 (4,9)																																																																																																											
	zgon	65	48,6 (9,2)	41 (63,0%)	22,1 (11,6)	109,8 (29,3)	22,8 (4,6)																																																																																																											
FEV1 20–30%	przeżycie	194	46,1 (8,3)	113 (58,3%)	38,1 (14,3)	110,5 (25,6)	25,7 (5,5)																																																																																																											
	zgon	70	51,6 (10,7)	37 (52,9%)	33,7 (15,5)	104,7 (28,8)	23,9 (5,3)																																																																																																											
FEV1 30–40%	przeżycie	195	46,8 (9,1)	127 (65,1%)	46,7 (14)	110,3 (20,3)	26,1 (5,3)																																																																																																											
	zgon	34	56,2 (11)	21 (61,8%)	36,4 (14)	107,1 (33,1)	25,6 (5,0)																																																																																																											
FEV1 40–50%	przeżycie	99	48,7 (10,6)	53 (53,5%)	49,9 (14,5)	108,6 (24,4)	26,0 (4,7)																																																																																																											
	zgon	13	54,9 (10,9)	6 (46,2%)	52,6 (13,2)	112 (17,6)	26,1 (5,4)																																																																																																											
FEV1 50–60%	przeżycie	73	48,3 (10,7)	41 (56,2%)	56,2 (15,1)	110,6 (23,4)	26,5 (4,5)																																																																																																											
	zgon	7	59,6 (14,5)	4 (57,1%)	58,4 (9,4)	107,6 (19)	25,6 (5,6)																																																																																																											
FEV1 >60%	przeżycie	268	41,7 (11,4)	112 (41,8%)	74,3 (18,9)	107 (17,6)	27,2 (5,4)																																																																																																											
	zgon	12	50,5 (11,1)	12 (100%)	73,4 (15,6)	109,4 (12,5)	30 (7,1)																																																																																																											

Rahaghi 2020 (rejestr NHLBI; publikacje opisujące metodykę i charakterystykę wyjściowej kohorty NHLBI: Stoller 2003, McE-lvanev 1997, Schluchter 1994)

Status leczenia	Płeć męska (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Genotyp/ fenotyp (PI/Pi), n (%)	Palenie tytoniu, n (%)	Stężenie AAT w surowicy, średnia (SD) [μmol/l]	FEV ₁ % w.n., średnia (SD)	FEV ₁ , średnia (SD) [l]
terapia AAT ciągła (N = 390)	226 (58%)	48 (9) [€]	ZZ: 993 (97,3%) SZ: 10 (1,0%) inny: 18 (1,8%) (n = 1021)	P: 20 (5%) [€] BP: 324 (83%) [€] NP: 46 (12%) [€]	5,7 (1,3) (n = 309)	37 (18) [€] (n = 388)	1,3 (0,7) [€] (n = 388)
terapia AAT częściowa (N = 357)	204 (57%)	47 (10) [€]		P: 40 (11%) [€] BP: 271 (76%) [€] NP: 46 (13%) [€]	5,7 (1,3) (n = 335)	37 (21) [€] (n = 349)	1,3 (0,7) [€] (n = 349)
brak terapii AAT (N = 382)	197 (52%)	45 (12) [€]		P: 34 (9%) [€] BP: 213 (56%) [€] NP: 135 (35%) [€]	5,9 (1,5) (n = 382)	65 (37) [€] (n = 364)	2,4 (1,5) [€] (n = 364)

P – osoby palące, BP – byli palacze, NP – osoby nigdy niepalące; [€] – leczeni (ciągle lub częściowo) vs nieleczeni: p < 0,001

Wyjściowe różnice między grupami

Grupa leczona różniła się od grupy nieleczonej AAT w sposób istotny statystycznie pod względem: wieku (wyższy w grupie leczonej), statusu palenia tytoniu (więcej byłych palaczy) i FEV₁ (niższy średni % w.n. i średnia wartość bezwzględna); p < 0,001 (na podst. charakterystyki całej kohorty NHLBI, Stoller 2003).

Selekcja pacjentów do badania:

Spośród 1129 pacjentów z ciężkim AATD, objętych rejestrem NHLBI, z analiz w badaniu wykluczono 3 (0,3%*) pacjentów z powodu braku wyników oceny spirometrycznej. W zależności od dostępności wyników oceny poszczególnych ocenianych parametrów klinicznych do analizy śmiertelności włączono:

- ogółem i w podgrupach wg FEV₁ (odsetek w.n.) – 1126 (99,7%*) chorych;
- wg DL_{CO} – 885 (78,4%*) chorych;
- wg TLC – 850 (75,3%*) chorych;
- wg RV – 879 (77,9%*) chorych.

Przebieg chorych

Ciągłość/dyskontynuacja leczenia:

Wśród 1126 chorych włączonych do analizy śmiertelności i FEV₁ 406 (36,1%*) pacjentów sklasyfikowano jako otrzymujących suplementację AAT w okresie obserwacji, 452 (40,1%*) – jako nieotrzymujących leczenia, a 268 (23,8%*) – jako pacjentów, którzy wyjściowo nie byli leczeni, ale rozpoczęli terapię w okresie obserwacji.

Wyniki

Analiza skuteczności, terapia AAT vs brak terapii AAT

Analiza w populacji chorych, dla których dostępne były wyjściowe wartości FEV₁, N = 1126:

[Populacja: n zgonów/N pacjentów; HR (95% CI), p; * – obliczenia własne na podst. dostępnych danych]

- Ogółem: 206/1126 (18,3*); HR = bd., p < 0,0001;
- FEV₁ <10% w.n.: 5/6* (83,3%*); na. (żaden pacjent w tej podgrupie nie otrzymywał leczenia AAT);
- FEV₁ 10–20%† w.n.: 65/155* (41,9%*); HR = 0,72 (0,57; 0,93), p = 0,01;
- FEV₁ 20–30%† w.n.: 70/264* (26,5%*); HR = 0,59 (0,46; 0,75), p < 0,001;
- FEV₁ 30–40%† w.n.: 34/229* (14,8%*); HR = 0,46 (0,32; 0,65), p < 0,001;
- FEV₁ 40–50%† w.n.: 13/112* (11,6%*); HR = 0,47 (0,26; 0,82), p = 0,008;
- FEV₁ 50–60%† w.n.: 7/80* (8,8%*); HR = 0,46 (0,20; 0,99), p = 0,047;
- FEV₁ 60–70%† w.n.: 12/280* (4,3%*); na. (żaden pacjent w tej podgrupie nie otrzymywał leczenia AAT);
- FEV₁ 70–80† w.n.: ; na. (żaden pacjent w tej podgrupie nie otrzymywał leczenia AAT);
- FEV₁ >80% w.n.: ; HR = 1,17 (0,25; 3,77), p = 0,80.

Rahaghi 2020 (rejestr NHLBI; publikacje opisujące metodykę i charakterystykę wyjściowej kohorty NHLBI: *Stoller 2003, McElvaney 1997, Schluchter 1994*)

- Analiza bezpieczeństwa
 - Nie oceniano bezpieczeństwa leczenia.

Uwagi

- Badania *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* przeprowadzono biorąc pod uwagę wyjściowo tę samą kohortę pacjentów, uwzględnionych w rejestrze NHLBI, jednak przy odmiennych założeniach metodologicznych, wobec czego w analizie własnej opisywane są jako 2 odrębne badania; wyniki tych badań uzyskano jednak w większości u tych samych chorych. Z uwagi na uwzględnienie wspomnianych badań opartych na rejestrze NHLBI do analizy włączono dodatkowo 3 publikacje opisujące metodykę tego rejestru oraz wyjściową charakterystykę badanej kohorty (*Stoller 2003, McElvaney 1997, Schluchter 1994*).
- W badaniu *Rahaghi 2020* przeprowadzono re-analizę publicznie dostępnych danych zgromadzonych w ramach rejestru NHLBI (w oparciu o odmiennie założenia metodologiczne), w odniesieniu do oceny przeżycia/śmiertelności. Pierwszą ocenę śmiertelności na podstawie populacji tego samego rejestru przeprowadzono w badaniu *Vreim 1998*.
- Cel badania *Rahaghi 2020* określono jako ocenę śmiertelności w kohorcie rejestru NHLBI, z uwzględnieniem wszystkich pacjentów oraz w analizie podgrup, pogłębionej względem przeprowadzonej w opublikowanym wcześniej badaniu *Vreim 1998*, aby zidentyfikować dodatkowe grupy pacjentów uzyskujących korzyści z leczenia suplementacyjnego.
- Z całego rejestru NHLBI, obejmującego 1129 chorych w badaniu *Rahaghi 2020* uwzględniono do 1126 pacjentów.
- Autorzy badania *Rahaghi 2020*, odnosząc się do wieloczynnikowej analizy śmiertelności w podgrupach wg. wyjściowej wartości FEV1, wskazują na następujące różnice w selekcji danych do badania pomiędzy badaniem własnym a *Vreim 1998*: (1) z badania *Vreim 1998* wykluczono 76 chorych ze względu na brak wizyt kontrolnych po upływie ≥ 6 mies. od włączenia do rejestru [z analizy wieloczynnikowej, w tym najdokładniejszej analizie podgrup wg. wyjściowej wartości FEV1]; autorzy badania *Rahaghi 2020* analizując rejestr zidentyfikowali tylko 37 chorych spełniających opisane kryterium, ponadto w badaniu *Rahaghi 2020* nie przyjmowano takiego kryterium wykluczenia; (2) z badania *Vreim 1998* wykluczono 5 pacjentów z uwagi na brak wyjściowej wartości FEV1 (odsetek w.n.) lub informacji dotyczących poziomu wykształcenia; autorzy badania *Rahaghi 2020*, po korekcie błędnych zapisów, zidentyfikowali i wykluczyli z analizy własnej 3 chorych z brakującymi wynikami wyjściowego pomiaru FEV1 (odsetek w.n.), nie wykluczali natomiast jakichkolwiek pacjentów z powodu braku danych dotyczących poziomu wykształcenia. Zatem badanie *Rahaghi 2020* (N = 1126; 99,7% wyjściowej kohorty NHLBI) obejmuje wszystkich pacjentów analizowanych uprzednio w badaniu *Vreim 1998* (w analizie wieloczynnikowej śmiertelności: N = 1048; 92,8% wyjściowej kohorty NHLBI; w analizie obejmującej największą grupę pacjentów, z podziałem na 2 podgrupy wg. FEV1: N = 1123; 99,5%), przy czym część danych została skorygowana; oraz dodatkowych 78 chorych nieuwzględnionych w badaniu *Vreim 1998* (tj. w analizie wieloczynnikowej śmiertelności, z najdokładniejszą analizą podgrup wg. FEV1).
- W ocenie śmiertelności datę zgonu uzyskiwano z raportów z sekcji zwłok, kart zgonu oraz na drodze kontaktów telefonicznych (z rodziną, przyjaciółmi lub lekarzami chorych). Datę ostatniego kontaktu ustalano jako najpóźniejszą z dat oceny czynności płuc, wizyty kontrolnej, kontaktu telefonicznego z pacjentem lub inną osobą, która może potwierdzić datę ostatniego dnia, w którym znany był status przeżycia pacjenta.

16.12.3.3 Vreim 1998

Tabela 120. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Vreim 1998.

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie kohortowe, z równoczesną grupą kontrolną, oparte na rejestrze.	Okres obserwacji	Zakres: 3,5–7 lat
Skala NOS	9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	IIIB
Liczba ośrodków	37 (USA i Kanada)	Sponsor	National Heart, Lung, and Blood Institute
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowanie precyzji estymacji przeprowadzono dla wyjściowego rejestru NHLBI, przy założeniu zakwalifikowania 1000 pacjentów.		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • Wyróżniono 2 cele badania (oba główne): analiza ubytku FEV1 i śmiertelności, w stosunku do stosowania terapii suplementacyjnej oraz innych czynników charakteryzujących populację rejestru NHLBI. • Zmienne ciągle porównywano testem Wilcozona dla par obserwacji, zmienne dychotomiczne testem Chi². • <u>Analiza śmiertelności:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ W analizie przeżycia od momentu włączenia do badania wykorzystano metodę Kaplana-Meier, test log-rank i regresję proporcjonalnych hazardów Cox'a. ○ Śmiertelność porównywano pomiędzy grupami nigdy, czasowo lub ciągle leczonych AAT, a także z wykorzystaniem współzmiennej zależnej od czasu, poprzez klasyfikację każdego pacjenta jako „otrzymującego” lub „nieotrzymującego” terapii AAT w każdym punkcie czasowym analizy. ○ Współzmienną w modelach przeżycia stanowiła wyjściowa wartość FEV1% w.n., uzyskana w wyniku pomiaru po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, skategoryzowana wg stadiów wyróżnianych przez ATS (<i>American Thoracic Society</i>), tj.: FEV1 < 35% w.n. – stadium III, FEV1 w zakresie 35–49% w.n. – st. II, FEV1 w zakresie 50–79% – st. I, FEV1 ≥80% w.n. – w normie. ○ W analizie wieloczynnikowej zastosowano dwa podejścia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ w modelu podstawowym leczenie/nieleczenie traktowano jako czynnik zależny od czasu (status pacjenta zmienny w poszczególnych punktach czasowych); ▪ w modelu alternatywnym (analiza regresji metodą proporcjonalnych hazardów) leczenie/nieleczenie traktowano jako czynnik definiujący odrębne grupy pacjentów leczonych, w całym lub w części okresu obserwacji vs nieleczonych, niezmiennie w całym horyzoncie czasowym analizy. ○ Czynniki zakłócające kontrolowane w w/w modelach wieloczynnikowych, w analizach oceniających wpływ leczenia AAT: płeć, wiek, poziom wykształcenia i przyjęcie przeszczepu płuc (czasy przeżycia biorców przeszczepu wątroby były cenzorowane w dniu przeszczepu, a otrzymanie przeszczepu płuca stanowiło współzmienną zależną od czasu). ○ Testowano również wpływ na wyniki dodania do modelu wieloczynnikowego innych zmiennych: metody identyfikacji pacjenta (objawy, skринing rodzinny, inna), stężenia AAT w osoczu, reakcji na lek rozszerzający oskrzela na pierwszej wizycie, wyjściowego statusu palenia tytoniu, stosowania tlenoterapii, czynnika ośrodka, z którego pochodził pacjent (ośrodki z wyższą vs niższą śmiertelnością, ośrodki z niższym vs wyższym odsetkiem pacjentów pozostających w obserwacji); oraz cenzorowania obserwacji w momencie przeszczepu płuc. ○ W celu ograniczenia ryzyka błędu systematycznego w kierunku faworyzującym terapię AAT, spowodowanego włączaniem do analizy pacjentów włączanych do rejestru jako nieleczonych i umierających przed wizytą kontrolną (i przypuszczalnie zanim mogliby rozpocząć leczenie), analizę przeżycia zdefiniowano przedziałów czasowych (ang. <i>landmark analysis</i>) 		

Vreim 1998 (rejestr NHLBI; publikacje opisujące metodykę i charakterystykę wyjściowej kohorty NHLBI: Stoller 2003, McElvaney 1997, Schluchter 1994)

przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie tych pacjentów, z którymi nawiązano kontakt w okresie ≥ 6 mies. po włączeniu do badania.

- **Analiza ubytku FEV1** – analizę statystyczną ubytku FEV1 przeprowadzono w ramach dwóch podejść:
- **w liniowym modelu efektów losowych:**
 - jako odpowiedzi traktowano zmiany FEV1 pomiędzy wynikiem pierwszego dostępnego pomiaru, a wynikami wszystkich późniejszych pomiarów;
 - jako współzmienną przyjęto średni odsetek wartości należnej FEV1, a jako potencjalną współzmienną oceniano odpowiedź na lek rozszerzający oskrzela (zwiększenie FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela o co najmniej 200 ml i 12% względem wartości zmierzonej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela u danego pacjenta – kiedykolwiek lub nigdy);
 - skumulowany czas od włączenia do badania, w jakim pacjent był poddawany suplementacyjnej terapii AAT, obliczony dla każdej wizyty w okresie obserwacji, został uwzględniony w modelu jako współzmienna zależna od czasu, co pozwoliło na oszacowanie średnich ubytków FEV1 w okresie przyjmowania i nieprzyjmowania terapii;
 - kontrolowano także wpływ płci, statusu palenia tytoniu, wieku i reakcji na lek rozszerzający oskrzela.
- **w modelu efektów mieszanych (prostsze podejście):**
 - pacjentów sklasyfikowano jako otrzymujących terapię AAT „zawsze” lub „nigdy”;
 - wyniki pacjentów leczonych AAT tylko w części okresu obserwacji wykorzystywano tylko częściowo: z dłuższego, ciągłego okresu leczenia lub nieleczenia, o ile okres ten wynosił ≥ 1 rok;
 - nieliniową zależność pomiędzy FEV1, a FEV1% w.n. oceniano poprzez modelowanie FEV1% w.n. z zastosowaniem wielomianowej funkcji sklepanej trzeciego stopnia.

Główne punkty końcowe:

- Punkty końcowe**
- roczny ubytek FEV1 (pomiar po podaniu leku rozkurczającego oskrzela);
 - przeżycie całkowite.

Dodatkowe punkty końcowe:

- nie dotyczy.

• Interwencja i komparatory

- Badanie nieinterwencyjne: pacjenci otrzymywali lub nie otrzymywali leczenia suplementacyjnego AAT zgodnie z uwarunkowaniami rutynowej praktyki klinicznej.
- W oparciu o status leczenia suplementacyjnego wyróżniono następujące grupy pacjentów, które poddano porównaniu (na N = 1123 uwzględnionych w najszerzej analizie przeżycia):
 - **pacjenci nieleczeni AAT** (w żadnym momencie obserwacji w badaniu): N = 377;
 - **pacjenci leczeni AAT** (przyjmujący dożylnie, oczyszczony preparat ludzkiej alfa-1 antytrypsyny – produkt leczniczy Prolastin), N = 746; w tym:
 - pacjenci leczeni w sposób ciągły (leczenie rozpoczęte przed włączeniem do rejestru lub do 3 mies. po włączeniu): N = 356;
 - pacjenci leczeni okresowo: N = 390.
- Wszyscy pacjenci w grupie leczonej otrzymywali produkt Prolastin.
- Nie opisano innych leków/terapii stosowanych przez pacjentów (pacjenci otrzymywali standardowe leczenie w rutynowej praktyce klinicznej).

Populacja

Kryteria włączenia

- Kryteria włączenia do rejestru NHLBI (McElvaney 1997):
 - stężenie AAT w osoczu ≤ 11 $\mu\text{mol/l}$ lub genotyp ZZ lub Z/null;
 - wiek ≥ 18 lat;
 - u chorych otrzymujących leczenie suplementacyjne oznaczenie stężenia AAT wykonywano centralnie po przerwaniu terapii na okres 4 tygodni; dopuszczano włączenie osób, które nie zgodziły się na zaprzestanie terapii, a które spełniały kryterium genotypu;
 - dopuszczano włączenie osób po przeszczepieniu płuc lub oczekujących na przeszczepienie, które spełniały powyższe kryteria;

Vreim 1998 (rejestr NHLBI; publikacje opisujące metodykę i charakterystykę wyjściowej kohorty NHLBI: *Stoller 2003, McElvaney 1997, Schluchter 1994*)

- dopuszczano włączenie osób po przeszczepieniu wątroby, na podstawie wyników oznaczenia poziomu AAT w osoczu przed zabiegiem.
- pacjenci, z którymi udało się skontaktować po ≥ 6 mies. po włączeniu do rejestru (wieloczynnikowa analiza przeżycia);
- pacjenci, u których dostępne były wyniki ≥ 2 pomiarów FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, uzyskanych w odstępie ≥ 1 roku;
- dostępność innych danych, stosowanych jako zmienne w analizach czynnikowych.

Kryteria wykluczenia

- Nie określono dodatkowych kryteriów wykluczenia.

Charakterystyka badanej kohorty

- Charakterystyka całej, wyjściowej kohorty rejestru NHLBI, wg pierwotnej klasyfikacji do grup na podst. statusu leczenia wg *Stoller 2003*; genotyp/fenotyp wg *McElvaney 1997* (N = 1129)

Status leczenia	Płeć męska (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Genotyp/ fenotyp (PI/Pi), n (%)	Palenie tytoniu, n (%)	Stężenie AAT w surowicy, średnia (SD) [μmol/l]	FEV ₁ % w.n., średnia (SD)	FEV ₁ , średnia (SD) [l]
terapia AAT ciągła (N = 390)	226 (58%)	48 (9) [£]	ZZ: 993 (97,3%) SZ: 10 (1,0%) inny: 18 (1,8%) (n = 1021)	P: 20 (5%) [£] BP: 324 (83%) [£] NP: 46 (12%) [£]	5,7 (1,3) (n = 309)	37 (18) [£] (n = 388)	1,3 (0,7) [£] (n = 388)
terapia AAT częściowa (N = 357)	204 (57%)	47 (10) [£]		P: 40 (11%) [£] BP: 271 (76%) [£] NP: 46 (13%) [£]	5,7 (1,3) (n = 335)	37 (21) [£] (n = 349)	1,3 (0,7) [£] (n = 349)
brak terapii AAT (N = 382)	197 (52%)	45 (12) [£]		P: 34 (9%) [£] BP: 213 (56%) [£] NP: 135 (35%) [£]	5,9 (1,5) (n = 382)	65 (37) [£] (n = 364)	2,4 (1,5) [£] (n = 364)

Charakterystyka podgrupy, w której wykonano analizę ubytku FEV₁, przedstawiona w publikacji *Vreim 1998* (N = 927)

	Płeć męska (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Palenie tytoniu, n (%)	Stężenie AAT w surowicy, średnia (SD) [μmol/l]	FEV ₁ % w.n., średnia (SD)	FEV ₁ , średnia (SD) [l]
terapia AAT ciągła (N = 389)	226* (58,1%)	47 (9)	P: 21* (5,4%) BP: 324* (83,3%) NP: 44* (11,3%)	5,7 (1,3)	37 (18)	1,31 (0,67)*
terapia AAT częściowa (N = 356)	151* (57,9%)	47 (10)	P: 28* (10,7%) BP: 192* (73,6%) NP: 41* (15,7%)	5,6 (1,4)	41 (21)	1,45 (0,75)*
brak terapii AAT (N = 377)	136* (49,1%)	43 (12)	P: 26* (9,4%) BP: 138* (49,8%) NP: 113* (40,8%)	5,8 (1,5)	74 (35)	2,65 (1,44)*

P – osoby palące, BP – byli palacze, NP – osoby nigdy niepalące; * – leczeni (ciągle lub częściowo) vs nieleczeni: p<0,001

Wyjściowe różnice między grupami

Grupa leczona różniła się od grupy nieleczonej AAT w sposób istotny statystycznie pod względem: wieku (wyższy w grupie leczonej), statusu palenia tytoniu (więcej byłych palaczy) i FEV₁ (niższy średni % w.n. i średnia wartość bezwzględna); p<0,001 (na podst. charakterystyki całej kohorty NHLBI, *Stoller 2003*).

Vreim 1998 (rejestr NHLBI; publikacje opisujące metodykę i charakterystykę wyjściowej kohorty NHLBI: Stoller 2003, McElvane 1997, Schluchter 1994)

Selekcja pacjentów do badania:

Spośród 1129 pacjentów z ciężkim AATD, objętych rejestrem NHLBI, z wieloczynnikowej analizy przeżycia wykluczono: 76 (6,7%*) pacjentów, z którymi nie udało się nawiązać kontaktu po upływie ≥ 6 mies. od włączenia do rejestru oraz 5 (0,4%*) pacjentów z uwagi na brak wyjściowej wartości FEV1 (odsetek w.n.) lub informacji dotyczących poziomu wykształcenia. Z analizy spadku FEV1 wykluczono 202 (17,9%*) chorych, nieposiadających ≥ 2 pomiarów FEV1 po podaniu leku rozkurczającego oskrzela, uzyskanych w co najmniej rocznym odstępie czasowym. W analizach poszczególnych punktów końcowych uwzględniono:

- śmiertelność – maks. 1123 (99,5%) chorych; w analizie wieloczynnikowej z najbardziej szczegółową analizą podgrup wg FEV1 uwzględniono 1048 (92,8%*) chorych;
- ubytek FEV1 – 927 (82,1%*) chorych.

Ciągłość/dyskontynuacja leczenia:

Przeływ chorych

Spośród 1129 pacjentów z ciężkim AATD, objętych rejestrem NHLBI, w okresie obserwacji w ramach rejestru 382 (34%) nigdy nie otrzymywało leczenia AAT, 390 (35%) otrzymywało leczenie AAT w całym okresie obserwacji, a 357 (32%) otrzymywało taką terapię w części okresu obserwacji. Spośród 927 chorych włączonych do analizy FEV1 (odsetek w.n.) leczenia AAT nie otrzymywało 277 (30%), ciągłe leczenie otrzymywało 389 (42%) chorych, a leczenie częściowe – 261 (28%) chorych.

W grupie 357 pacjentów przyjmujących suplementację AAT w części okresu obserwacji 55% rozpoczęło leczenie po >3 mies. od włączenia do rejestru, 38% całkowicie przerwało leczenie, a 7% wstrzymało leczenie na jakiś czas, po czym zostało ono wznowione. Raportowane przyczyny całkowitego przerwania leczenia obejmowały: przeszczep płuca (80/137; 59%), ograniczenia finansowe (16/137; 12%), niepożądane reakcje przypisywane terapii AAT (4/137; 3%) oraz przyczyny inne lub nieznanne (37/137; 27%).

w grupie 382 chorych, którzy nigdy nie otrzymali AAT w okresie badania jako przyczyny niestosowania terapii podawano: leczenie niezalecane przez lekarza prowadzącego, z uwagi na normalną czynność płuca (54%), koszty (17%), przeszczep lub oczekiwanie na przeszczep płuca (6%), leczenie niezalecane przez lekarza prowadzącego, z uwagi na złą czynność płuca (5%), obecność przeciwwskazań medycznych (5%) oraz przyczyny inne lub nieznanne (13%).

Wyniki

Analiza skuteczności, terapia AAT vs brak terapii AAT

Śmiertelność:

Analiza uwzględniająca największą grupę pacjentów (N = 1123):

[Populacja: RR (95% CI), p; * – obliczenia własne na podst. dostępnych danych]

- FEV1 $< 50\%$ w.n.: RR = bd., $p < 0,001$;
- FEV1 $\geq 50\%$ w.n.: RR = bd., $p = 0,41$.

Analiza ograniczona do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥ 6 mies. od włączenia do badania (N = 1050)

[Populacja: RR (95% CI), p; * – obliczenia własne na podst. dostępnych danych]

- FEV1 $< 50\%$ w.n.: RR = bd., $p < 0,001$;
- FEV1 $\geq 50\%$ w.n.: RR = bd., $p = 0,97$.

Analiza wieloczynnikowa, ograniczona do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥ 6 mies. od włączenia do badania (N = 1048) [Populacja: % zgonów, RR (95% CI), p; * – obliczenia własne na podst. dostępnych danych]

- Ogółem: 14,7%* vs 12,6%*; RR = 0,64 (0,43; 0,94), $p = 0,02$;
- FEV1 $< 35\%$ w.n.: 22,7%* vs 27,8%*; RR = 0,83 (0,52; 1,33), $p = 0,44$;
- FEV1 35-49% w.n.: 6,5%* vs 31,3%*; RR = 0,21 (0,09; 0,50), $p < 0,001$;
- FEV1 $\geq 50\%$ w.n.: 3,4%* vs 2,9%*; RR = 0,75 (0,22; 2,56), $p = 0,64$.

Analiza wieloczynnikowa wg alternatywnego podejścia statystycznego^{††} (N = 1048)

[Populacja: % zgonów, RR (95% CI), p; * – obliczenia własne na podst. dostępnych danych]

Vreim 1998 (rejestr NHLBI; publikacje opisujące metodykę i charakterystykę wyjściowej kohorty NHLBI: *Stoller 2003, McElvaney 1997, Schluchter 1994*)

- Ogółem: 14,7%* vs 12,6%*; RR = 0,67 (bd.), p = 0,04;
- FEV1 35-49% w.n.: 6,5%* vs 31,3%*; RR = 0,29 (bd.), p = 0,005.

Analiza wieloczynnikowa ograniczona do pacjentów pozostających w kontakcie po ≥ 12 mies. od włączenia do badania, populacja ogółem (N = 1020) [Wariant analizy: RR (95% CI), p; * – obliczenia własne na podst. dostępnych danych]

- Model podstawowy: RR = 0,63 (bd.), p = 0,04;
- Model alternatywny: RR = 0,70 (bd.), p = 0,10.

Ubytek FEV1:

Analiza wieloczynnikowa, w populacji chorych z dostępnymi ≥ 2 pomiarami FEV1, wykonanymi w odstępie ≥ 1 roku (N = 927)

[Populacja: średnia zmiana (SE) [ml/rok]; MD (95% CI), p; * – obliczenia własne na podst. dostępnych danych]

- Ogółem: -51,8 (2,7) vs -56,0 (3,8); 4,2 (-5,7; 14,2), p = 0,40;
- Średnia FEV1 (% w. n.) 35-79%: -69,9 (4,1) vs -83,5 (7,6); MD = 13,6 (-4,1; 31,1), p = 0,13;
- Średnia FEV1 (% w. n.) < 35%: -43,9 (3,4) vs -46,5 (6,2); MD = 2,6 (-11,3; 16,5), p = 0,71;
- Średnia FEV1 (% w. n.) 35-49%: -66,4 (5,0) vs -93,2 (11,1); MD = 26,8 (2,8; 50,9), p = 0,03;
- Średnia FEV1 (% w. n.) 50-79%: -73,7 (6,8) vs -81,2 (8,9); MD = 7,5 (-14,7; 29,6), p = 0,50;
- Średnia FEV1 (% w. n.) $\geq 80\%$: -63,0 (12,8) vs -39,2 (5,6); MD = -23,8 (-50,9; 3,3), p = 0,09;
- Średnia FEV1 (% w. n.) 30-64%: bd. vs bd.; MD = 18 (2; 34), p = 0,03.

Analiza w populacji pacjentów z ciągłym, co najmniej rocznym okresem leczenia lub nieleczenia AAT (N = 898*)

[Populacja: średnia zmiana (SE) [ml/rok]; MD (95% CI), p; * – obliczenia własne na podst. dostępnych danych]

- Średnia FEV1 (% w. n.) < 35%: -43 (69) vs -44 (99); MD = 1* (bd.), p = bd.;
- Średnia FEV1 (% w. n.) 35-49%: -74 (105) vs -94 (79); MD = 20* (bd.), p = bd.;
- Średnia FEV1 (% w. n.) 50-79%: -76 (78) vs -84 (93); MD = 8* (bd.), p = bd.;
- Średnia FEV1 (% w. n.) $\geq 80\%$: -83 (80) vs -39 (75); MD = -44* (bd.), p = bd.

▪ Analiza bezpieczeństwa

- Ocenę bezpieczeństwa w tej samej kohorcie pacjentów (z ograniczeniem do chorych leczonych AAT) opublikowano odrębnie (*Stoller 2003*). Praca ta nie spełniła kryteriów włączenia do oceny bezpieczeństwa w oparciu o badania obserwacyjne, z uwagi na brak stosowania u włączonych chorych produktu leczniczego Respreeza/Zemaira.

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w celu poddania analizie ubytku FEV1 i śmiertelności, w stosunku do stosowania terapii suplementacyjnej oraz innych czynników charakteryzujących populację rejestru NHLBI. Publikacja *Vreim 1998* przedstawia pierwszą, prospektywną ocenę śmiertelności i ubytku FEV1 przeprowadzoną w populacji rejestru NHLBI.
- Badania *Rahaghi 2020* i *Vreim 1998* przeprowadzono biorąc pod uwagę wyjściowo tę samą kohortę pacjentów, uwzględnionych w rejestrze NHLBI, jednak przy odmiennych założeniach metodologicznych, wobec czego w analizie własnej opisywane są jako 2 odrębne badania; wyniki tych badań uzyskano jednak w większości u tych samych chorych. Z uwagi na uwzględnienie wspomnianych badań opartych na rejestrze NHLBI do analizy włączono dodatkowo 3 publikacje opisujące metodykę tego rejestru oraz wyjściową charakterystykę badanej kohorty (*Stoller 2003, McElvaney 1997, Schluchter 1994*).
- Dane do oceny śmiertelności: zgony były raportowane do źródłowego rejestru NHLBI przez ośrodki partycypujące w badaniu. Działająca w ramach rejestru komisja ds. oceny zgonów (DRC; *Death Review Committee*) była odpowiedzialna za przegląd kart szpitalnych, raportów z sekcji zwłok oraz rzeczywistego materiału sekcyjnego w odniesieniu do wszystkich zgonów uwzględnionych w rejestrze, w celu potwierdzenia raportowanych przyczyn zgonów (w celu uwzględnienia w analizach śmiertelności wg przyczyny zgonu). Ponadto komitet DRC przygotował i rozprawdzał wytyczne oceny *post-mortem* pacjentów uwzględnionych w rejestrze. Nieraportowanych zgonów poszukiwano także korzystając z Narodowego Indeksu Zgonów (*National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD*) oraz amerykańskiego biura informacji kredytowej *Equifax*.

16.12.3.4 Tonelli 2009

Tabela 121. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Tonelli 2009*.

Tonelli 2009			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe, z równoczesną grupą kontrolną, przeprowadzone na podstawie danych prospektywnie gromadzonych w bazie danych	Okres obserwacji	Średnia (SE): 41,7 (2,6) mies. Zakres: 6–268 mies.
Skala NOS	8/9 (D: 3/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMIT	IIID
Liczba ośrodków	Badanie prowadzone przez 1 ośrodek, na podstawie danych pacjentów z całego obszaru USA (pacjenci włączeni do Banku DNA i Tkanek Fundacji Alpha-1)	Sponsor	Alpha-1 Foundation
Oszacowanie wielkości próby	W badaniu nie przeprowadzono kalkulacji wielkości próby.		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> zmienne ciągłe porównywano testem t-Studenta, a zmienne kategoryjne – testami Chi² lub testem Fishera; roczny ubytek FEV1 szacowano odrębnie dla każdej z porównywanych grup w modelu efektów losowych; w modelu uwzględniono odsetek wartości należnej FEV1 jako zmienną objaśnianą; wyjściowy wiek, płeć, status palenia tytoniu – jako czynniki stałe indywidualny efekt losowy i okres obserwacji – jako czynniki losowe; oszacowany roczny ubytek FEV1 porównywano pomiędzy grupami pacjentów leczonych i nieleczonych stosując test Z; analizę powtórzono po dodaniu 26 pacjentów, pierwotnie wykluczonych z uwagi na brak wyjściowego statusu palenia tytoniu; analizę 5-letniej śmiertelności przeprowadzono za pomocą regresji logistycznej; kontrolowano następujące zmienne zakłócające (współzmiennie w analizie regresji): wiek, płeć, wyjściowa wartość FEV1, obecność POChP i status palenia tytoniu; dane przedstawiano w postaci wartości średnich \pm błąd standardowy (SE); za istotne statystycznie uznawano różnice przy $p < 0,05$ 		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> roczny ubytek FEV1, w pomiarach dokonywanych po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-letnia śmiertelność. 		
• Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> Badanie nieinterwencyjne: pacjenci otrzymywali lub nie otrzymywali leczenia suplementacyjnego AAT zgodnie z uwarunkowaniami rutynowej praktyki klinicznej. W oparciu o status leczenia suplementacyjnego wyróżniono następujące grupy pacjentów, które poddano porównaniu: <ul style="list-style-type: none"> <u>pacjenci nieleczeni AAT</u>: chorzy, którzy w momencie włączenia do źródłowego rejestru zadeklarowali brak leczenia suplementacyjnego ludzką alfa-1 antytrypsyną; N = 40; <u>pacjenci leczeni AAT</u>: chorzy, którzy w momencie włączenia do źródłowego rejestru zadeklarowali przyjmowanie leczenia suplementacyjnego ludzką alfa-1 antytrypsyną, N = 124. Dla 48 (39%) leczonych pacjentów dostępne były informacje o rodzaju stosowanego preparatu AAT: Prolastin (88%), Aralast (10%) i Zemaira (2%). Inne stosowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> <u>pacjenci nieleczeni AAT</u>: leki rozszerzające oskrzela: doustne (11,3%)/wziewne (86,3%); kortykosteroidy: ogólnoustrojowe (7,3%)/wziewne (59,7%); wziewne leki antycholinergiczne (6,5%); teofilina (10,5%); tlenoterapia (50,8%); <u>pacjenci leczeni AAT</u>: Leki rozszerzające oskrzela: doustne (5%)/wziewne (55%); kortykosteroidy: ogólnoustrojowe (2,5%)/wziewne (45%); wziewne leki antycholinergiczne (0%); teofilina (5%); tlenoterapia (12,5%). 			

Tonelli 2009

Porównywane grupy różniły się w sposób istotny statystycznie ($p < 0,001$) pod względem częstości stosowania wziewnych leków rozszerzających oskrzela (częściej stosowanych w grupie leczonej AAT: 86,3% vs 55%) oraz tlenoterapii (również częściej w grupie leczonej AAT: 50,8% vs 12,5%); częstość stosowania leków z pozostałych wymienionych grup, tj. wziewnych kortykosteroidów, wziewnych leków antycholinergicznym, doustnych leków rozszerzających oskrzela, systemowych glikokortykosteroidów i teofiliny również była wyższa (liczbowo) w grupie chorych leczonych AAT.

Populacja

Kryteria włączenia

- chorzy z AATD zarejestrowani w *Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank*
- potwierdzony genotyp ZZ
- dostępne wyniki ≥ 2 pomiarów FEV₁ (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), wykonanych w odstępie ≥ 6 miesięcy

Kryteria wykluczenia

- biorcy przeszczepu płuc lub wątroby

Charakterystyka badanej kohorty	Płeć męska (%)	Wiek, średnia (SE) [lata]	Genotyp/ fenotyp (PI/Pi), n (%)	Palenie tytoniu, n (%)	FEV ₁ % w.n., średnia (SE)	FEV ₁ , średnia (SE) [l]
terapia AAT (N = 124)	59 (47,6%)*	61,3 (0,7)†	ZZ: 100%	P: 0 (0%) BP: 105* (84,7%)^ NP: 19 (15,3%)*	43 (2)^	1,4 (0,1)^
brak terapii AAT (N = 40)	20 (50%)*	56,1 (1,9)†	ZZ: 100%	P: 13 (32,5%)* BP: 25* (62,5%)^ NP: 2 (5,0%)*	77 (5)^	2,4 (0,2)^

P – osoby palące, BP – byli palacze, NP – osoby nigdy niepalące; ^ $p < 0,001$; † $p < 0,01$

Wyjściowe różnice między grupami

Pomiędzy pacjentami leczonymi AAT vs nieleczonymi AAT odnotowano istotne statystycznie różnice w wyjściowych odsetkach osób, które rzuciły palenie: 84,7% vs 62,5%, $p < 0,001$; chorzy otrzymujący AAT istotnie częściej odznaczali się występowaniem duszności, astmy lub POChP i więcej nich wyjściowo stosowało leki rozszerzające oskrzela lub tlenoterapię.

Selekcja pacjentów do badania:

Spośród 2268 chorych z AATD zarejestrowanych w Banku DNA i Tkanek Fundacji Alpha-1 w okresie od 01.2001 do 04.2009, genotyp PiZZ stwierdzono u 777 (34,3%*), z czego 215 (9,5%*) miało dostępne dane z ≥ 2 pomiarów FEV₁ wykonanych w odstępie ≥ 6 miesięcy. Do analizy włączono 164 (7,2%*) chorych, a 51 (2,2%*) wykluczono z powodu: przeszczepienia płuc ($n = 15$) lub wątroby ($n = 2$), braku pomiarów wyjściowych odsetka w.n. FEV₁ ($n = 8$) lub braku statusu palenia ($n = 26$).

Przebieg chorych

Ciągłość/dyskontynuacja leczenia:

Spośród 164 chorych uwzględnionych w analizie, w kwestionariuszu wypełnianym w momencie włączenia do rejestru 124 (76%) pacjentów zadeklarowało otrzymywanie AAT, a 40 (24%) – niestosowanie takiej terapii. W ramach badania nie monitorowano ewentualnych zmian statusu terapii w okresie obserwacji.

Wyniki

Analiza skuteczności, terapia AAT vs brak terapii AAT (N = 124 vs N = 40)

- FEV₁ (po uwzględnieniu czynników dopasowania: wiek w momencie włączenia, płeć, status palenia i wyjściowa wartość należącej FEV₁):
 - początkowa analiza, N = 164 chorych: 10,61 (SD: 237,97) vs -36,96 (SD: 76,72) ml/rok, MD = 47,6 ml/rok, $p = 0,05$;
 - analiza uwzględniająca dane od 26 chorych początkowo wykluczonych, N = 190: 8,92 (SE: 19,95) vs -34,96 (SE: 9,24) ml/rok, MD = 43,88 ml/rok, $p = 0,046$.

Tonelli 2009

- **FEV₁**, chorzy z wyjściowym FEV₁ > 65% wartości należnej: - 108,7 (SD: 66,96) vs - 29,24 (SD: 79,45) ml/rok, MD = 79,46 ml/rok, p = 0,0006.
 - **FEV₁**, chorzy z wyjściowym FEV₁ 30-65% wartości należnej:
 - początkowa analiza, n = 79 vs n = 10: 2,08 (SD: 213,58) vs -51,92 (SD: 57,36), MD = 54 ml/rok, p = 0,07;
 - analiza z wykluczeniem danych od 1 pacjenta z grupy leczonej AAT, u którego obserwowano wyniki zaburzające statystykę, n = 78 vs n = 10: 11,88 (SD: 211,61) vs -51,92 (SD: 57,36) ml/rok, p = 0,034;
 - analiza uwzględniająca dane od 26 chorych początkowo wykluczonych, n = 89 vs n = bd.: 6,82 (SE:24,07) vs - 49,44 (SE: 15,72) ml/rok, MD = 56,3 ml/rok, p = 0,05.
- **Śmiertelność**: 8 zgonów w grupie leczonej AAT vs 1 zgon w grupie nieleczonej AAT; wskaźnik śmiertelności 5-letniej: 4% vs 2,5%, p = 0,581.
 - Analiza bezpieczeństwa
 - Nie oceniano bezpieczeństwa leczenia.

Uwagi

- Cel badania określono jako ocenę ubytku FEV₁ w kohorcie pacjentów leczonych AAT, w porównaniu do pacjentów nieleczonych; dodatkowo analizie poddano śmiertelność we wspomnianych grupach chorych.
- Reprezentatywność kohorty dla ogółu pacjentów może być ograniczona: badanie przeprowadzono na ochotnikach zgłaszających się do banku tkanek.
- Dodatkową grupę 26 pacjentów, dla których początkowo brak było informacji o statusie palenia nie uwzględniono w charakterystykach wyjściowych pacjentów włączonych do badania, jednak wyniki analiz przedstawiano zarówno dla grupy N = 164 chorych, jak i uwzględniając tych 26 chorych (łącznie N = 190).

16.12.3.5 Seersholm 1997

Tabela 122. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Seersholm 1997*.

Seersholm 1997			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie kohortowe, z równoczesną grupą kontrolną, częściowo oparte na rejestrze	Okres obserwacji	Średnia (SD): kohorta leczona: 3,2 (1,6) roku; kohorta kontrolna: 5,8 (3,4) roku; ($p < 0,01$).
Skala NOS	6/9 (D: 2/4; P: 2/2; W: 2/3)	Klasyfikacja AOTMiT	IIID
Liczba ośrodków	Kohorta leczona: 25 ośrodków, Niemcy; kohorta kontrolna: rejestr przyjmujący zgłoszenia z całej Danii.	Sponsor	Bayer AG
Oszacowanie wielkości próby	W badaniu nie przeprowadzono kalkulacji wielkości próby.		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • ubytek FEV1 analizowano w modelu efektów losowych; w modelu uwzględniono wiek w momencie włączenia i okres obserwacji jako współzmiennie; leczenie (pacjent z Danii – nieleczony vs z Niemiec – leczony), płeć i wyjściową wartość FEV1 jako czynniki stałe oraz indywidualny efekt losowy; • za istotne statystycznie uznawano różnice przy $p < 0,05$ 		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • roczny ubytek FEV1, w pomiarach dokonywanych po podaniu leku rozszerzającego oskrzela. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie dotyczy. 		
• Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> • Badanie nieinterwencyjne: pacjenci otrzymywali lub nie otrzymywali leczenia suplementacyjnego AAT zgodnie z uwarunkowaniami rutynowej praktyki klinicznej; pacjenci leczeni – w ramach badania IV fazy (postmarketingowego). • W oparciu o status leczenia suplementacyjnego wyróżniono następujące grupy pacjentów, które poddano porównaniu: <ul style="list-style-type: none"> o <u>pacjenci nieleczeni AAT</u> – pacjenci z duńskiego rejestru (brak leczenia wynikający z braku refundacji AAT w Danii); N = 97; o <u>pacjenci leczeni AAT</u> – leczenie suplementacyjne ludzką alfa-1 antytrypsyną (produkt leczniczy Prolastin), w dawce 60 mg/kg co tydzień, prowadzone od co najmniej roku w momencie włączenia do badania (w ramach prowadzonego w Niemczech badania IV fazy); N = 198. 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<p><u>Kohorta leczona (Niemcy) – chorzy z ciężką postacią AATD włączeni uprzednio do niemieckiego badania typu <i>surveillance</i> (badanie WATL) na podstawie następujących kryteriów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie AAT w osoczu $< 35\%$ stężenia prawidłowego, niezależnie od fenotypu; • upośledzenie czynności płuc, z wartością należąca FEV₁ $< 65\%$ lub ubytkiem FEV₁ > 120 ml/rok; • osoby niepalące w momencie włączenia (w tym osoby nigdy niepalące i byli palacze; palacze akceptowano pod warunkiem deklaracji zaprzestania palenia). <p><u>Ponadto, w celu najlepszego dopasowania kohorty chorych leczonych do kohorty nieleczonej (z Danii), zastosowano dodatkowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fenotyp Pi*ZZ; • osoby, które rzuciły palenie przed włączeniem do wcześniejszego badania; 		

Seersholm 1997

- leczenie AAT prowadzone przez ≥ 1 rok;
 - ≥ 2 pomiary spirometryczne wykonane w okresie leczenia w odstępie ≥ 1 roku.
- Kohorta nieleczona (Dania) - chorzy wytypowani z duńskiego rejestru *The Danish $\alpha 1$ -Antitrypsin Deficiency Register* na podstawie następujących kryteriów:
- genotyp ZZ lub stężenie AAT w osoczu $< 12 \mu\text{mol/l}$;
 - osoby, które rzuciły palenie;
 - osoby włączone do rejestru jako *index cases* (jako pierwsze w rodzinie z potwierdzonym AATD);
 - wiek > 25 lat w momencie włączenia do badania;
 - dostępne ≥ 2 pomiary spirometryczne w odstępie co najmniej 1 roku.

Kryteria wykluczenia	• Nie określono dodatkowych kryteriów wykluczenia.				
Charakterystyka badanej kohorty	Płeć męska (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Genotyp/ fenotyp (PI/Pi), n (%)	Palenie tytoniu, n (%)	FEV ₁ % w.n., średnia (SD)
terapia AAT (N = 198)	142 (71,7%*)†	46 (8)	ZZ: 100%	BP: 100%	37 (14)††
brak terapii AAT (N = 97)	55 (56,7%*)†	45 (10)	ZZ lub Z/null: 100%^	BP: 100%	42 (10)††

P – osoby palące, BP – byli palacze, NP – osoby nigdy niepalące; ^ w przypadku pacjentów, u których nie wykonano fenotypowania ale stężenie AAT w osoczu wynosiło $< 12 \text{ ml/l}$ przyjmowano, że posiadają fenotyp Pi*ZZ lub Pi*Znull; † $p < 0,01$; †† $p = 0,02$

Wyjściowe różnice między grupami	Wyróżnione kohorty były zbliżone pod względem średniego wieku chorych, ale różniły się istotnie statystycznie w przypadku rozkładu płci, $p = 0,01$ i wyjściowej wartości FEV ₁ % w.n., $p = 0,02$.
Przeptyw chorych	<p><u>Leczeni AAT (kohorta niemiecka):</u> w analizie uwzględniono 198 (44,7%*) chorych spośród 443 uczestniczących w badaniu WATL (<i>Wencker 1998</i>); pozostałych 245 (55,3%*) nie spełniało kryteriów włączenia z powodu: fenotypu innego niż PiZZ ($n = 42$), braku statusu byłego palacza w wywiadzie lub palenie w momencie włączenia ($n = 99$), braku wyników odpowiednich pomiarów spirometrycznych lub okresu leczenia AAT < 1 roku ($n = 104$).</p> <p><u>Nieleczeni AAT (kohorta duńska):</u> analizie poddano 97 chorych z rejestru <i>The Danish $\alpha 1$-Antitrypsin Deficiency Register</i>, wytypowanych na podst. kryteriów włączenia; nie podano odsetków chorych wykluczonych z powodu niespełnienia poszczególnych kryteriów.</p>

Wyniki

Analiza skuteczności, terapia AAT vs brak terapii AAT

- roczna zmiana wartości FEV₁, $n = 198$ vs $n = 97$: -53,0 (SD: 37,6) (95% CI: 48; 58) ml/rok vs -74,5 (SD: 59,6) (95% CI: -87; -63;) ml/rok, MD = 21,5, $p = 0,02$;
- roczna zmiana wartości FEV₁, podgrupa chorych z wyjściowym %FEV₁ 31-65% wartości należącej, $n = 112$ vs $n = 58$: -61,8 (SD: 25,3; 95% CI: -67; -57) vs -82,8 (SD: 49,3; 95% CI: -96; -70) ml/rok, $p = 0,04$.

▪ Analiza bezpieczeństwa

- Nie oceniano bezpieczeństwa leczenia.

Uwagi

- Cel badania określono jako ocenę ubytku FEV₁ w kohorcie pacjentów leczonych AAT, w porównaniu do pacjentów nieleczonych.
- *Index cases* – osoby, które zostały zgłoszone do rejestru przez lekarza prowadzącego; *non-index cases* – osoby zidentyfikowane w ramach badań prowadzonych wśród rodzin chorych określonych jako *index cases*, niekoniecznie wykazujący objawy płucne.
- Reprezentatywność kohorty dla ogółu pacjentów może być ograniczona: uwzględniono wyłącznie pacjentów niepalących.
- Pacjenci nieleczeni pochodzili z innego kraju i byli kwalifikowani do badania w inny sposób niż pacjenci leczeni.

Seersholm 1997

- Nie podano informacji o przyczynach i odsetkach pacjentów niewłączonych do kohorty leczonej.
- Analiza wpływu różnic w rozkładzie płci oraz interakcji płci i okresu obserwacji na wartość rocznego spadku FEV₁ nie wykazała istotności statystycznej tych zmiennych, odpowiednio $p = 0,64$ i $p = 0,46$.

16.12.4 Badania obserwacyjne pre/post

16.12.4.1 Barros-Tizón 2012

Tabela 123. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Barros-Tizón 2012*.

Barros-Tizón 2012			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie bez grupy kontrolnej, z porównaniem okresów przed leczeniem z okresem leczenia w tej samej kohorcie pacjentów (<i>pre/post</i>)	Okres obserwacji	18 mies. przed leczeniem AAT vs 18 mies. po leczeniu AAT; ogółem: 36 mies.
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	41 (Hiszpania)	Sponsor	Grifols
Oszacowanie wielkości próby	Minimalną wielkość próby, wystarczającą do wykazania zmniejszenia częstości ciężkich zaostrzeń o jedno zdarzenie w wyniku stosowania AAT, przy $\alpha = 5\%$ i $\beta = 20\%$ w teście dwustronnym, oszacowano na 71 pacjentów, a po dodatkowej korekcie – na 75 pacjentów.		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Główny punkt końcowy: liczba zaostrzeń na pacjenta (ciężkich i łagodnych). Zmienne ciągłe przedstawiano w postaci wartości średnich (i SD lub SE lub 95% CI); zmienne kategoryjne wyrażano w odsetkach W analizie wyników stosowano: test Chi² lub test Fishera dla porównania proporcji, test t-Studenta oraz analizę wariancji (ANOVA) dla porównania zmiennych parametrycznych, test Manna-Whitneya-Wilcoxon oraz test Kruskala-Wallisa dla porównania zmiennych nieparametrycznych, współczynnik korelacji Pearsona w analizach korelacji pomiędzy zmiennymi ilościowymi lub współczynnik korelacji Spearmana w przypadku zmiennych nieparametrycznych. Pomiędzy okresem leczenia i nieleczenia AAT porównywano średnią liczbę zaostrzeń w przeliczeniu na 1 pacjenta (główny punkt końcowy) oraz odsetki pacjentów, u których doszło do co najmniej 1 zaostrzenia; ponadto porównano odsetki pacjentów, u których doszło do zmniejszenia vs zwiększenia częstości zaostrzeń po rozpoczęciu leczenia suplementacyjnego. W celu oceny wpływu czynników zakłócających (związanych ze zmianami zachodzącymi w praktyce klinicznej i ze zmianą stanu pacjenta w czasie) przeprowadzono dodatkowo wieloczynnikową analizę regresji logistycznej (w populacji chorych bez zaostrzeń w okresie bez leczenia). Możliwe czynniki zakłócające do modelu wyselekcjonowano uprzednio na podstawie odrębnych testów statystycznych. Wybrane czynniki uwzględniono w modelu logistycznym uwzględniającym czynnik wewnątrzgrupowy w postaci leczenia. Zakłócenie wyniku predefiniowano jako zmianę ocenianego efektu leczenia (ilorazu szans; OR) o >10%. Zaplanowano ocenę w całej populacji badania i w podgrupie chorych, u których doszło do co najmniej jednego zaostrzenia POChP w 18-miesięcznym okresie przed rozpoczęciem leczenia. W odniesieniu do pobocznych celów badania nie stosowano kontroli ani analizy wpływu potencjalnych czynników zakłócających na wyniki porównania. Przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha = 5\%$ w teście dwustronnym. 		
Punkty końcowe	<p>Główne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena czynności płuc: <ul style="list-style-type: none"> FEV1 (ubytek i średnia) FVC (ubytek i średnia) FEV1/FVC (ubytek i średnia) %DLCO (ubytek i średnia) 		

Barros-Tizón 2012

- parametry laboratoryjne (średnie):
 - stężenie AAT w surowicy
 - saturacja krwi tlenem
 - stężenie bilirubiny,
 - aktywność aminotransferaz wątrobowych
 - stężenie glukozy
 - stężenie albumin
 - czasu protrombinowy
 - ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
 - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej
 - pH krwi tętniczej
- zużycie zasobów opieki medycznej:
 - liczba dni hospitalizacji
 - hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej
 - stosowanie innych terapii u pacjentów

- **Interwencja i komparatory**

- Badanie nieinterwencyjne: wszyscy pacjenci początkowo nie otrzymywali, a następnie otrzymywali leczenie suplementacyjne AAT zgodnie z uwarunkowaniami rutynowej praktyki klinicznej; do analizy włączano dane z 18-miesięcznego okresu przed i 18-miesięcznego okresu po rozpoczęciu leczenia (N = 127).
- Leczenie suplementacyjne AAT: produkt leczniczy Prolastin - 53,5% lub Trypsone - 46,5%.
- Częstość wlewów: co tydzień – 6,3%; co 2 tyg. – 17,3%; co 3 tyg. – 76,4%;
- Średnia (SD) dawka AAT: populacja ogółem (N = 127): 60,7 (3,8) mg/kg/tydz.; chorzy z ≥ 1 zaostrzeniem przed rozpoczęciem leczenia (N = 75): 60,3 (3,3) mg/kg/tydz.

Populacja

Kryteria włączenia

- kobiety i mężczyźni > 18 roku życia;
- rozpoznanie ciężkiego, wrodzonego AATD (genotyp Pi*ZZ lub genotyp zawierający allel Z, allele rzadkie lub typu null, przy stężeniu AAT w osoczu < 11 μ mol [50 mg/dl]);
- nieprzerwane leczenie AAT produktami leczniczymi Prolastin lub Trypsone przez ≥ 18 miesięcy przed włączeniem do badania;
- dostępne karty pacjenta z okresu 18 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie leczenia AAT

Kryteria wykluczenia

- Nie określono dodatkowych kryteriów wykluczenia.

Charakterystyka badanej kohorty	Płeć męska (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Genotyp/ fenotyp (Pi/Pi), n (%)	Palenie tytoniu, n (%)	Stężenie AAT w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]	FEV ₁ , średnia (SD) [l]
Ogółem (N = 127)	80* (63,3%)	51,7 (9,1)	ZZ: 118/126 (93,6%) SZ: 1/126 (0,8%) Inny: 7/126 (5,6%)	P: 4/126 (3,2%) BP: 100/126 (79,4%) NP: 22/126 (17,4%)	22,4 (10,1)	1,25 (0,50) [^]
Subpopulacja: ≥ 1 zaostrzenie choroby przed rozpoczęciem AAT (N = 75)	49* (64,8%)	53,1 (9,4)	ZZ: 67/74 (90,5%) SZ: 1/74 (1,35%) Inny: 6/74 (8,1%)	P: 4/74 (5,4%) BP: 57/74 (77,0%) NP: 13/74 (17,6%)	23,2 (9,6)	1,15 (0,38) [^]

P – osoby palące, BP – byli palacze, NP – osoby nigdy niepalące; [^] średnia z okresu obserwacji w etapie przed rozpoczęciem leczenia AAT

Wyjściowe różnice między okresami (pre vs post)

Nie opisano

Barros-Tizón 2012**Przeptyw chorych**

Skriningowi pod kątem włączenia do badania poddano karty szpitalne 127 pacjentów, z których wszyscy spełnili kryteria włączenia. Żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji.

Wyniki**Analiza skuteczności****Populacja ogółem (N = 127); 18 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia vs 18 miesięcy terapii AAT:**

- średnia liczba zaostrzeń na pacjenta: 1,2 (SD: 1,6) vs 1,0 (SD: 2,2), $p < 0,01$; MD = 2,4 (95% CI: 0,7; 5,6) na każdym 10 pacjentów; NNT = 2,8/rok
 - średnia liczba ciężkich zaostrzeń na pacjenta: różnica NS
 - odsetek chorych z zaostrzeniem choroby: 59,1% vs 44,1%, $p < 0,005$
- zmiana odsetka chorych z zaostrzeniami choroby po rozpoczęciu AAT vs przed leczeniem, poprawa vs pogorszenie: 43,7% vs 21,4%; $p < 0,01$
- zmiana odsetka chorych z ciężkimi zaostrzeniami choroby po rozpoczęciu AAT vs przed leczeniem, poprawa vs pogorszenie: 42,9% vs 12,0%, $p < 0,001$
 - średnia zmiana wartości FEV₁ [l]: -0,10 (SD: 0,09) vs -0,03 (SD: 0,03), $p < 0,05$ (n = 21-36)
 - średnia wartość FEV₁ [l]: 1,25 (SD: 0,50) vs 1,19 (SD: 0,47), $p < 0,05$
 - średnia wartość FVC [l]: 2,72 (SD: 1,10) vs 2,74 (SD: 1,10), NS
 - średnia wartość FEV₁/FVC: 46,0 (SD: 13,4) vs 44,5 (SD: 13,7), NS
 - średnia wartość DL_{CO} [%]: 69,1 (SD: 69,2) vs 58,9 (SD: 26,3), NS
 - średnie stężenie AAT w surowicy: 22,4 (SD: 10,1) vs 60,5 (SD: 52,5) mg/dl, $p < 0,001$
 - średnia wartość pO₂: 68,7 (SD: 12,7) vs 65,6 (SD: 8,5) mmHg, $p < 0,01$
 - średnia liczba dni hospitalizacji: 3,9 vs 3,0
- nie zaobserwowano różnic pomiędzy okresami przed i po rozpoczęciu terapii AAT w wynikach większości pomiarów laboratoryjnych (pulsoksymetrii, bilirubiny, AlAT, AspAT, glukozy, albuminy, czasu protrombinowego, pCO₂ i pH)
- liczba innych terapii stosowanych u pacjentów: antybiotyki systemowe [liczba terapii] 28/303 vs 13/262, $p < 0,05$; inne kategorie terapii: różnice NS

Podgrupa chorych z ≥ 1 zaostrzeniem choroby przed rozpoczęciem leczenia AAT (N = 75); 18 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia vs 18 miesięcy terapii AAT:

- średnia liczba zaostrzeń na pacjenta: 2,0 (SD: 1,6) vs 1,4 (SD: 2,7), $p < 0,01$; MD = 6,3 (95% CI: 1,2; 11,4) na każdym 10 pacjentów; NNT = 1,1/rok
 - średnia liczba ciężkich zaostrzeń na pacjenta: różnica NS
- zmiana odsetka chorych z ciężkimi zaostrzeniami choroby po rozpoczęciu AAT vs przed leczeniem, poprawa vs pogorszenie: 42,9 vs 15,0%, $p < 0,001$
 - średnia wartość FEV₁ [l]: 1,15 (SD: 0,38) vs 1,13 (SD: 0,40), NS
 - średnia wartość FVC [l]: 2,57 (SD: 0,94) vs 2,71 (SD: 1,00), NS
 - średnia wartość FEV₁/FVC: 45,2 (SD: 13,3) vs 42,2 (SD: 13,0), $p < 0,05$
 - średnia wartość DL_{CO} [%]: 56,2 (SD: 18,6) vs 53,9 (SD: 17,9), NS
- średnie stężenie AAT w surowicy: 23,2 (SD: 9,6) vs 61,1 (SD: 57,1) mg/dl, $p < 0,001$
 - średnia wartość pO₂: 67,6 (SD: 14,4) vs 65,2 (SD: 7,4) mmHg, $p < 0,01$
 - średnia liczba hospitalizacji [dni]: 6,7 vs 4,6
- nie zaobserwowano różnic pomiędzy okresami przed i po rozpoczęciu terapii AAT w wynikach większości pomiarów laboratoryjnych (pulsoksymetrii, bilirubiny, AlAT, AspAT, glukozy, albuminy, czasu protrombinowego, pCO₂ i pH)

Analiza bezpieczeństwa

[wyniki niewłączone do analizy własnej z uwagi na brak spełnienia kryterium stosowania produktu leczniczego Respreeza]

Barros-Tizón 2012

- AEs w czasie trwania badania: 16 zdarzeń (inne niż zaostrzenie choroby) u 11 pacjentów: 2 w okresie przed rozpoczęciem leczenia AAT, a 14 w trakcie terapii
- ciężkie (*serious*) AEs: 5 zdarzeń; jedno (zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli nabytych w wyniku zakażenia [*infectious bronchiectasis*]) w okresie przed rozpoczęciem AAT oraz cztery w trakcie AAT: rozległy zator tętnicy płucnej, białaczka szpikowa, zawał mięśnia sercowego, zawał krwotoczny (żaden nie został uznany za związany z leczeniem)
- AEs związane z leczeniem: 7 zdarzeń (łagodne/umiarkowane objawowe reakcje skórne lub związane z nadwrażliwością tj. dreszcze, zaczerwienienia twarzy, uczucie chłodu, łagodny obrzęk/świąd, osutka, gorączka, niepokój)
- AEs niezwiązane z leczeniem: 4 zdarzenia: obturacyjny bezdech senny, zakażenie dróg moczowych, nadciśnienie tętnicze i zapalenie płuc

Uwagi

- Głównym celem badania była ocena wpływu ciągłej terapii suplementacyjnej AAT na zmianę częstości zaostrzeń POChP. Jako cele dodatkowe określono ocenę związku leczenia suplementacyjnego z poprawą czynności oddechowej (FEV1 i FEV1/FVC), ocenę bezpieczeństwa terapii AAT oraz potencjalnej redukcji kosztów hospitalizacji związanych z zaostrzeniami POChP; raportowano także wyniki oceny zmian we wskaźnikach laboratoryjnych (w tym stężenie AAT w osoczu).
- Zaostrzenia POChP zdefiniowano jako pogorszenie wyjściowego (podstawowego) stanu zdrowia pacjenta, ze zmianami nasilenia duszności oraz kaszlu i/lub podstawowego odkrztuszenia wykraczającego poza dzienną zmienność, wymagające optymalizacji leczenia wziewnego (w ramach terapii POChP) w celu maksymalizacji efektu bronchodylatacyjnego i przeciwwzapalnego.
- Ocena występowania zaostrzeń dokonywana była przez badacza, na podstawie danych z praktyki klinicznej (kart pacjentów).
- Wyróżniono 2 rodzaje zaostrzeń: ciężkie ang. (*severe*) – wymagające hospitalizacji oraz łagodne/nie-ciężkie (ang. *mild/non-severe*) – pozostałe przypadki zaostrzeń, nie wymagające leczenia szpitalnego.
- Główne ograniczenia: retrospektywny schemat badawczy, brak potwierdzenia konsekwencji rekrutacji chorych do badania.

16.12.4.1 Badanie Wencker 2001

Tabela 124. Charakterystyka (critical appraisal) badania *Wencker 2001*

Wencker 2001	
Metodyka	
Rodzaj badania	retrospektywne badanie kohortowe, bez grupy kontrolnej i zaślepienia
Zaślepienie	brak
Skala NICE	6/8
	Klasyfikacja AOTMIT IVA
Liczba ośrodków	26 (Niemcy)
	Sponsor bd.
Okres obserwacji	<p>≥ 1 rok: średni całkowity okres obserwacji: 98,9 (SD: 36,6; zakres: 24,9-196,3) mies.;</p> <ul style="list-style-type: none"> przed rozpoczęciem AAT: średnia 47,5 (SD: 28,1; zakres: 12,2-148,3) mies. w trakcie terapii AAT: średnia 50,2 (SD: 30,2; zakres: 12-148,6) mies. <p>u 28 chorych okres obserwacji > 10 lat</p>
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>dane przedstawiono w postaci wartości średnich ± SD; dane ciągłe porównywano testem t, dane dychotomiczne testem χ^2; dane porządkowe (<i>ordinal values</i>) testem Wilcoxona</p> <p>główny punkt końcowy: roczna zmiana FEV₁ (przed vs w czasie terapii AAT)</p> <p>nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby</p>
Interwencja i komparatory	
	<ul style="list-style-type: none"> AAT (Prolastin HS; Bayer Vital; Leverkusen, Germany), IV w dawce 60 mg/kg/tydz. średnia dawka AAT: 62,2 (SD: 9,3) mg/kg
Dodatkowe leczenie: nie sprecyzowano.	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu analizie poddano chorych z badania postmarketingowego (IV fazy) Wencker 1998, spełniający kryteria: ciężka postać AATD, ze stężeniem AAT w osoczu < 35% wartości prawidłowej, niezależnie od fenotypu wartość %FEV₁ < 35% lub ubytek FEV₁ o > 120 ml/rok osoby niepalące lub zaprzestanie palenia w okresie ≥ 3 miesięcy przed włączeniem do badania dla których dostępne były dane z okresu przed rozpoczęciem leczenia AAT, zawarte w bazie danych WATL (utworzonej w 1987 r. w celu prospektywnej obserwacji chorych z AATD); dodatkowo chorzy musieli spełniać kryterium: dostępne ≥ 2 pomiary dotyczące czynności płuc w odstępie ≥ 1 roku przed rozpoczęciem leczenia AAT (dane pochodzące z bazy danych WATL) oraz po rozpoczęciu leczenia AAT (baza danych badania postmarketingowego)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do terapii uzupełniającej: nadwrażliwość na produkty krwiopochodne całkowity niedobór IgA kontynuacja palenia prawokomorowa niewydolność serca w wywiadzie (<i>right heart failure</i>)

Wencker 2001

Charakterystyka populacji [^]	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Fenotyp, n (%)	Średnia wyjściowa wartość należnej FEV ₁ (SD)	Status palenia, n (%)
AAT	96	44,3 (8,6)	62 (64,6%)	PiZ: 85 (88,5%) PiSZ: 8 (8,3%) inni: 3 (3,1%)	41,0% (17,3); <30%: 25 (26,0%) 30-65%: 60 (62,5%) >65%: 11 (11,5%)	NP: 12 (12,5%) P: 14 (14,6%) BP: 70 (72,9%)
podgrupa z wyjściowym FEV ₁ 30-65% wartości należnej	60	44,6 (8,8)	39 (65,0%)	bd.	bd.	NP: 9 (15,0%) P: 9 (15,0%) BP: 42 (70,0%)
Przeptyw chorych	Dane sprzed oraz po rozpoczęciu terapii AAT dostępne były dla 97 chorych, ale w przypadku 10 chorych z wykonanym przeszczepieniem płuc lub operacją zmniejszającą objętość płuc w czasie ocenianego okresu obserwacji; dane te cenzorowano po wykonaniu zabiegu. Z tego powodu nie włączono do analizy 1 chorego z okresem obserwacji krótszym niż 1 rok. Ogółem w analizie uwzględniono 96 chorych.					

Wyniki

Analiza skuteczności

Wyniki w populacji ogólnej, N = 96:

- FEV₁ (redukcja wartości przed terapią AAT vs w trakcie terapii AAT), średnia (SD) [ml/rok]: -49,2 (60,8) vs -34,3 (29,7), MD = 14,9 (61,4), p = 0,019

Wyniki w podgrupie z wyjściowym FEV₁ 30-65% wartości należnej, N = 60:

- FEV₁ (redukcja wartości przed terapią AAT vs w trakcie terapii AAT), średnia (SD) [ml/rok]: -49,3 (43,4) vs 37,8 (25,0), MD = 11,6 (48,8), p = 0,066

Analiza bezpieczeństwa:

- nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa

Uwagi

- w badaniu Wencker 2001 dane dotyczące leczenia AAT pochodziły od chorych uczestniczących w badaniu Wencker 1998, natomiast dane z okresu poprzedzającego terapię uzupełniająca – z rejestru osób z AATD, który powołano w 1987 r. z inicjatywy niemieckiego komitetu ds. chorób płuc (WATL, z niem. *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen*).
- cel badania: analiza spadku FEV₁ u chorych z ciężką postacią AATD i różnym stopniem upośledzenia czynności płuc, przed i po rozpoczęciu terapii AAT; spadek FEV₁ stanowił marker rozwoju rozedmy płuc, badano czy terapia AAT spowolnia rozwój choroby płuc
- w analizie wykorzystano dane od pacjentów, dla których dostępne były ≥ 2 pomiary czynności płuc przed i ≥ 2 z okresu ≥ 1 roku po rozpoczęciu terapii AAT
- osoby nigdy nie palące (*never-smokers*): osoby, które wypaliły w życiu < 100 papierosów
- byli palacze (*ex-smokers*): osoby, które zaprzestały palenia przed włączeniem do rejestru
- osoby palące (*smokers*): osoby palące przynajmniej przez jakiś czas w okresie pierwszego etapu analizy, ale które zaprzestały palenia w okresie ≥ 3 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania terapii AAT
- przedstawiono wyniki w podgrupach na podstawie wyjściowej wartości FEV₁: < 30%, 30-65%, > 65% wartości należnej FEV₁; grupa z FEV₁ 30-65% wartości należnej odpowiada kryteriom dotyczącym populacji docelowej w raporcie

Respreeza®
(ludzka alfa₁-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy
płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem
alfa₁-antytrypsyny

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	wyszukiwanie badań klinicznych, opis badań bez randomizacji, dyskusja i wnioski, charakterystyka badań pierwotnych włączonych do raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	wyszukiwanie badań klinicznych, opis badań z randomizacją, dodatkowy opis bezpieczeństwa, opis badań w toku, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	wyszukiwanie badań klinicznych, opis badań bez randomizacji, dyskusja i wnioski, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	opis wyszukiwania badań wtórnych, charakterystyka badań pierwotnych włączonych do raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	26
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	26
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	27
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	28
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	34
Tabela 6. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej AAT.	35
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności AAT vs PBO; badania <i>RAPID</i> , <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	59
Tabela 8. Wynik oceny jakości badań RCT według skali Jadad; badania <i>RAPID</i> , <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	61
Tabela 9. Przepływ chorych w badaniach <i>RAPID</i> , <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	61
Tabela 10. Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w analizowanych badaniach RCT (<i>RAPID</i> , <i>EXACTLE</i> , <i>Dirksen 1999</i>).....	64
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania AAT vs PBO; badania <i>RAPID</i> , <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	67
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania AAT vs PBO; badania <i>RAPID</i> , <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	70
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w fazie wydłużonej badania <i>RAPID</i> (<i>RAPID-OLE</i>).	73
Tabela 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniach z randomizacją: <i>RAPID</i> , <i>Dirksen 1999</i> oraz <i>EXACTLE</i>	75
Tabela 15. Opis interwencji stosowanych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania AAT vs PBO; badania <i>RAPID</i> , <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	81
Tabela 16. Zestawienie punktów końcowych w ocenianych badaniach	85
Tabela 17. Średnia zmiana gęstości płuc [g/l]; AAT vs PBO; badania <i>RAPID</i> , <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	90
Tabela 18. Gęstość płuc – wartość 15 percentyla (PD15) bez dopasowania na początku badania i po 24 miesiącach obserwacji; populacja ogólna; badanie <i>RAPID</i>	93
Tabela 19. Średnia roczna zmiana gęstości płuc [g/l]; ESG vs DSG późniejsza; badanie <i>RAPID-OLE</i> . [^]	93
Tabela 20. Ocena różnic średnich rocznych zmian w gęstości płuc w zestawieniu poszczególnych grup[g/l]; badanie <i>RAPID-OLE</i>	95
Tabela 21. Całkowita (<i>absolute</i>) i % zmiana gęstości płuc [g/l]; ESG vs DSG); badanie <i>RAPID-OLE</i>	96

Tabela 22. Przesunięcia (<i>shifts</i>) w szybkiej i wolnej utracie gęstości płuc; AAT wczesna vs AAT późniejsza, badanie <i>RAPID-OLE</i>	97
Tabela 23. Średnia zmiana gęstości płuc [g/l] według zastosowanych metod oceny; AAT vs PBO; badanie <i>EXACTLE</i>	98
Tabela 24. Średnia roczna utrata objętości płuc [l]; AAT vs PBO; badanie <i>EXACTLE</i>	99
Tabela 25. Średnia roczna utrata masy płuc [g]; AAT vs PBO; badanie <i>EXACTLE</i>	100
Tabela 26. Średnia zmiana gęstości płuc na podstawie oceny poszczególnych parametrów [g/l]; AAT vs PBO; badanie <i>EXACTLE (Parr 2009)</i>	101
Tabela 27. Średnia zmiana gęstości płuc w ocenie poszczególnych obszarów płuc [g/l]; AAT vs PBO; badanie <i>EXACTLE (Parr 2009)</i>	102
Tabela 28. Ocena korelacji zmian w gęstości płuc [g/l] z poszczególnymi parametrami; AAT wczesna vs AAT późniejsza, AAT vs PBO; badanie <i>RAPID-OLE</i>	104
Tabela 29. Średnia zmiana gęstości płuc [g/l], na podstawie zmian wartości PD15; AAT vs PBO; badania <i>Dirksen 1999, EXACTLE</i> (publikacja <i>Stockley 2010</i>).	106
Tabela 30. Średnia roczna liczba zaostrzeń; AAT vs PBO; badanie <i>RAPID</i>	107
Tabela 31. Średni czas trwania zaostrzeń POChP; AAT vs PBO; badanie <i>RAPID</i>	109
Tabela 32. Ocena ryzyka wystąpienia zaostrzenia POChP w danym czasie; badanie <i>RAPID</i>	109
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano hospitalizację z powodu zaostrzenia POChP, AAT vs PBO, badanie <i>RAPID</i>	110
Tabela 34. Zmiany wartości parametru FEV1; AAT vs PBO; badania <i>RAPID, Dirksen 1999, EXACTLE</i>	110
Tabela 35. Średnia zmiana wartości FEV1; ESG vs DSG; badanie <i>RAPID-OLE</i>	112
Tabela 36. Zmiany wartości parametru FVC; AAT vs PBO; badanie <i>Dirksen 1999</i>	113
Tabela 37. Średnia zmiana wartości FVC; ESG vs DSG; badanie <i>RAPID-OLE</i>	113
Tabela 38. Zmiany wartości parametru VC; AAT vs PBO; badanie <i>Dirksen 1999</i>	114
Tabela 39. Zmiany wartości parametru DLco; AAT vs PBO; badania <i>RAPID, Dirksen 1999, EXACTLE</i>	115
Tabela 40. Zmiany wartości parametru K _{co} ; AAT vs PBO; badania <i>RAPID, EXACTLE</i>	116
Tabela 41. Średnia zmiana wyniku testu ISWT; AAT vs PBO; badanie <i>RAPID</i>	118
Tabela 42. Czas do wystąpienia krańcowej niewydolności płuc; badanie <i>RAPID</i>	119
Tabela 43. Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ oraz poszczególnych jego domen; AAT vs PBO; badania <i>RAPID</i>	120
Tabela 44. Średnia zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ oraz poszczególnych jego domen; ESG vs DSG; badanie <i>RAPID-OLE</i>	122
Tabela 45. Średnia zmiana stężenia AAT w surowicy; AAT vs PBO; badanie <i>RAPID</i>	122
Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, AAT vs PBO, badania <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i>	124

Tabela 47. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano TRAEs, AAT vs PBO, badania <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i> .	126
Tabela 48. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano AEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu, AAT vs PBO, badania <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i> .	128
Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano SAEs, AAT vs PBO, badania <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i> .	129
Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których odnotowano zgon, AAT vs PBO, badanie <i>RAPID</i> .	131
Tabela 51. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AAT vs PBO; badanie <i>RAPID</i> .	132
Tabela 52. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AAT wczesna vs AAT późniejsza; badanie <i>RAPID-OLE</i> .	134
Tabela 53. Porównanie częstości występowania TEAES oraz SAEs w różnych schematach dawkowania ATT, badania <i>RAPID</i> oraz <i>RAPID-OLE</i> .	137
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych z poszczególnymi AEs; AAT vs PBO; badanie <i>EXACTLE</i> .	138
Tabela 55. Charakterystyka metodyki badania <i>Stocks 2006</i> włączonego do oceny biorównoważności produktu Respreeza vs Prolastin.	141
Tabela 56. Wynik oceny jakości badania <i>Stocks 2006</i> według skali Jadad.	142
Tabela 57. Przepływ chorych w badaniu <i>Stocks 2006</i> .	142
Tabela 58. Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego w analizowanych badaniach RCT (<i>Stocks 2006</i>).	143
Tabela 59. Kryteria selekcji chorych w badaniu <i>Stocks 2006</i> włączonym do oceny biorównoważności produktu Respreeza vs produktu Prolastin.	146
Tabela 60. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych z badania <i>Stocks 2006</i> włączonego do oceny biorównoważności produktu Respreeza vs produktu Prolastin.	147
Tabela 61. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny biorównoważności porównania AAT vs placebo; badanie <i>Stocks 2006</i> .	147
Tabela 62. Stężenie AAT w surowicy, badanie <i>Stocks 2006</i> .	149
Tabela 63. Stężenie AAT w płynie wyścielającym nabłonek oddechowy, badanie <i>Stocks 2006</i> .	149
Tabela 64. Ocena bezpieczeństwa, faza z podwójnym zaślepieniem, badanie <i>Stocks 2006</i> .	150
Tabela 65. Charakterystyka badań włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.	154
Tabela 66. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.	156
Tabela 67. Kryteria selekcji chorych stosowane w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.	159
Tabela 68. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.	161

Tabela 69. Opis leczenia stosowanego przez pacjentów uwzględnionych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.	165
Tabela 70. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną.	167
Tabela 71. Śmiertelność; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną (<i>Rahaghi 2020, Vreim 1998, Tonelli 2009</i>).	171
Tabela 72. Średnia roczna zmiana wartości FEV ₁ [ml/rok]; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne z kohortą referencyjną (<i>Schouten 2021, Vreim 1998, Tonelli 2009, Seersholm 1997</i>).	176
Tabela 73. Charakterystyka badań włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i>	181
Tabela 74. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i>	182
Tabela 75. Kryteria selekcji chorych stosowane w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i>	183
Tabela 76. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i>	184
Tabela 77. Opis interwencji stosowanej w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej oceniających efektywność kliniczną AAT.	186
Tabela 78. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do oceny efektywności praktycznej AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i>	187
Tabela 79. Zaostrzenia POChP; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i> (<i>Barros-Tizón 2012</i>).	190
Tabela 80. Średnia zmiana wartości FEV ₁ w zdefiniowanym przedziale czasowym; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i> (<i>Barros-Tizón 2012, Wencker 2001</i>).	193
Tabela 81. Inne parametry czynności płuc, ocenione w badaniach obserwacyjnych; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i> (<i>Barros-Tizón 2012</i>).	195
Tabela 82. Liczba innych terapii stosowanych u pacjentów; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i> (<i>Barros-Tizón 2012</i>).	197
Tabela 83. Stężenie AAT w surowicy; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i> (<i>Barros-Tizón 2012</i>).	198
Tabela 84. Inne parametry laboratoryjne: ciśnienie parcjalne tlenu; AAT vs brak AAT; badania obserwacyjne <i>pre/post</i> (<i>Barros-Tizón 2012</i>).	199
Tabela 85. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu Respreeza do obrotu.	200
Tabela 86. Badania w toku oceniające preparaty alfa-1 antytrypsyny w terapii uzupełniającej u pacjentów z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny.	204

Tabela 87. Szczegóły oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>RAPID</i> , według narzędzia ROB2.....	231
Tabela 88. Szczegóły oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>EXACTLE</i> , według narzędzia ROB2.....	234
Tabela 89. Szczegóły oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>Dirksen 1999</i> , według narzędzia ROB2.....	237
Tabela 90. Szczegóły oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>Stocks 2006</i> , według narzędzia ROB2.....	240
Tabela 91. Ocena jakości w skali NOS – badanie <i>Schouten 2021</i>	244
Tabela 92. Ocena jakości w skali NOS – badanie <i>Rahaghi 2020</i>	245
Tabela 93. Ocena jakości w skali NOS – badanie <i>Vreim 1998</i>	245
Tabela 94. Ocena jakości w skali NOS – badanie <i>Tonelli 2009</i>	246
Tabela 95. Ocena jakości w skali NOS – badanie <i>Seersholm 1997</i>	247
Tabela 96. Szczegółowa ocena jakości w skali NICE – badania obserwacyjne <i>pre/post</i>	248
Tabela 97. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów systematycznych włączonych do niniejszego raportu.	249
Tabela 98. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	254
Tabela 99. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	256
Tabela 100. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	256
Tabela 101. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	257
Tabela 102. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	258
Tabela 103. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	258
Tabela 104. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	258
Tabela 105. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	259
Tabela 106. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	259
Tabela 107. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	261
Tabela 108. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	262
Tabela 109. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	265

Tabela 110. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	284
Tabela 111. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	284
Tabela 112. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	285
Tabela 113. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>RAPID</i>	286
Tabela 114. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>RAPID (OLE)</i>	291
Tabela 115. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>EXACTLE</i>	295
Tabela 116. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Dirksen 1999</i>	300
Tabela 117. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Stocks 2006</i>	303
Tabela 118. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Schouten 2021</i>	306
Tabela 119. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Rahaghi 2020</i>	309
Tabela 120. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Vreim 1998</i>	313
Tabela 121. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Tonelli 2009</i>	318
Tabela 122. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Seersholm 1997</i>	321
Tabela 123. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Barros-Tizón 2012</i>	324
Tabela 124. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Wencker 2001</i>	328

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	57
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych badań <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i>	66
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych badań <i>Dirksen 1999</i>	66
Wykres 4. Średnia roczna utrata gęstości tkanki płuc – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> , <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	92
Wykres 5. Średnia roczna utrata gęstości tkanki płuc w fazie podstawowej i w fazie wydłużonej (OLE) badania <i>RAPID</i>	95
Wykres 6. Średnia roczna liczba zaostrzeń – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> , <i>EXACTLE</i>	108
Wykres 7. Średnia roczna zmiana wartości FEV1 [l] – metaanaliza danych z badań <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	112
Wykres 8. Średnia roczna zmiana wartości DLco – metaanaliza danych z badań <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	116
Wykres 9. Średnia roczna zmiana wartości Kco – metaanaliza danych z badań <i>Dirksen 1999</i> , <i>EXACTLE</i>	118
Wykres 10. Średnia roczna zmiana całkowitego wyniku kwestionariusza SGRQ – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> , <i>EXACTLE</i>	121
Wykres 11. Ryzyko względne wystąpienia przynajmniej 1 AEs – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i>	125
Wykres 12. Różnica ryzyka wystąpienia przynajmniej 1 AEs – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i>	125
Wykres 13. Ryzyko względne wystąpienia TRAEs – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i>	127
Wykres 14. Różnica ryzyka wystąpienia TRAEs – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i>	127
Wykres 15. Ryzyko względne wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia udziału w badaniu – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i>	128
Wykres 16. Różnica ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia udziału w badaniu – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i>	129
Wykres 17. Ryzyko względne wystąpienia SAEs – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i>	130
Wykres 18. Różnica ryzyka wystąpienia SAEs – metaanaliza danych z badań <i>RAPID</i> oraz <i>EXACTLE</i>	131

Piśmiennictwo

- ALF 2009** Incremental Shuttle Walking Test. The Australian Lung Foundation and Australian Physiotherapy Association. Pulmonary Rehabilitation, toolkit.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.pulmonaryrehab.com.au/print.asp?page=20>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2015
- Anthonisen 1987** Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Respreeza 2021** Analiza Problemu Decyzyjnego: Respreeza (ludzki inhibitor alfa1 proteinyazy) w leczeniu chorych z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny i rozedmą płuc. Aestimo, Kraków 2021
- ARTP 2013** Shuttle Walk Test. Association for Respiratory Technology & Physiology, Breathing Inspiration and Quality into Respiratory Healthcare.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.artp.org.uk/en/patient/exercise/SWT.cfm>
Data ostatniego dostępu: 02.06.2015
- ATS 2009** SE - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Available at: <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php>.
Dostępne on-line pod adresem: http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/SGRQ%20Manual%20June%202009.pdf. Data ostatniego dostępu: 17.02.2016 r.
- AWA Prolastin 2017** Wniosek o objęcie refundacją leku Prolastin (ludzki inhibitor alfa-1-proteinyazy) we wskazaniu: "Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinyazy oraz rozedmą płuc w ramach programu lekowego (ICD-10 E88.0). Analiza weryfikacyjna. OT.4351.9.2017. AOTMiT, Warszawa 2017. Dostępne w Internecie: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/042/AWA/AWA_OT_4351_9_Prolastin.pdf
- Barker 1994** Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist AS. Replacement therapy for hereditary alpha1-antitrypsin deficiency: a program for long-term administration. *Chest*. 1994;105(5):1406–1410.
- Barker 1997** Barker AF, Iwata-Morgan I, Oveson L, Roussel R. Pharmacokinetic study of alpha1-antitrypsin infusion in alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1997;112(3):607–613.
- Barros-Tizón 2012** Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6(2):67-78
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Brand 2009** Brand P, Schulte M, Wencker M, Herpich CH, Klein G, Hanna K, Meyer T. Lung deposition of inhaled alpha1-proteinase inhibitor in cystic fibrosis and alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2009 Aug;34(2):354-60. doi: 10.1183/09031936.00118408. Epub 2009 Feb 27.

- Brantly 2019** Brantly ML, Lascano JE, Shahmohammadi A. Intravenous alpha-1 antitrypsin therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: The current state of the evidence. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6(1):100-114
- Brebner 2013** Brebner JA, Stockley RA. Recent advances in α -1-antitrypsin deficiency-related lung disease *Expert Rev. Respir. Med.* 2013; 7(3): 213–230.
- Bronde 2012** Brode SK, Ling SC, Chapman KR. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease. *CMAJ.* 2012, 184(12): 1365 – 1371.
- Camelier 2008** Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. Alpha1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 2008;34(7):514-527.
- Campos 2009** Campos MA, Alazemi S, Zhang G, et al. Exacerbations in subjects with alpha-1 antitrypsin deficiency receiving augmentation therapy. *Respir Med.* 2009;103(10):1532–1539.
- Campos 2009a** Campos MA, Alazemi S, Zhang G, et al. Clinical characteristics of subjects with symptoms of alpha1-antitrypsin deficiency older than 60 years. *Chest.* 2009;135(3):600–608.
- Campos 2013** Campos MA, Kueppers F, Stocks JM, et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). *COPD.* 2013;10(6):687–695.
- Campos 2014** Campos MA, Lascano J. α 1 Antitrypsin deficiency: current best practice in testing and augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis* 2014;1753465814542243. doi:10.1177/1753465814542243.
- Carter 2011** Carter RI, Mumford RA, Treonze KM, Finke PE, Davies P, Si Q, Humes JL, Dirksen A, Piitulainen E, Ahmad A, Stockley RA. The fibrinogen cleavage product $\text{A}\alpha$ -Val360, a specific marker of neutrophil elastase activity in vivo. *Thorax.* 2011 Aug;66(8):686-91. doi: 10.1136/thx.2010.154690. Epub 2011 May 26.
- Casas 2015** Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, Hernández JM, Lázaro L, Rodríguez E, Rodríguez-Frías F, Torres M, Lara B. Indications for Active Case Searches and Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Treatment for Patients With Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Chronic Pulmonary Obstructive Disease: An Update. Actualización sobre indicaciones de búsqueda activa de casos y tratamiento con alfa-1 antitripsina por vía intravenosa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica asociada a déficit de alfa-1 antitripsina 2015; 51(4):185-192
- Chapman 2005** Chapman KR, Bradi AC, Paterson D, Navickis RJ, Wilkes MM. Slower lung function decline during augmentation therapy in patients with alpha1-antitrypsin deficiency (A1ATD): results from the Canadian AIR Registry. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(A808).
- Chapman 2009** Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009; 6(3):177-184
- Chapman 2015** Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (london, england)* 2015; 386(9991):360-368
- Chapman 2018** Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13:419-432
- Chapman 2019** Chapman KR, Ficker JH, Sandhaus RA et al. Higher Baseline Lung Density Values Are Associated with an Accelerated Annual Loss of Lung Density in Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD). *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:A5648

- Chen 2007** Chen S, Farahati F, Marciniuk D, Mayers I, Boudreau R, Keating T. Human a1-proteinase inhibitor for patients with a1-antitrypsin deficiency (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2007 (2):36.
- Chorostowska-Wynimko 2010** Chorostowska-Wynimko J, Niżankowska-Mogilnicka E, Bukała A, Górecka D, Kulus M, Kuca P, Roszkowski-Śliż K, Sanak M, Socha P, Śliwiński P. Zasady postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78,(5): 348–355.
- ChPL Respreeza 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Respreeza z dnia 28.07.2021 r. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/respreeza>
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- Chukowry 2019** Chukowry PS, Edgar RG, Turner AM. Alpha 1 antitrypsin deficiency: a rare multisystem disease, predominantly affecting the lung. Expert Opin Orphan Drugs 2019; 7(7-8):315-326
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.
- Crossley 2018** Crossley D, Renton M, Khan M, et al. CT densitometry in emphysema: a systematic review of its clinical utility. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:547–563. Epub 2018/ 02/16. PubMed PMID: 29445272; PubMed Central PMCID: PMC5808715.
- Dawkins 2009** Dawkins P, Wood A, Nightingale P, Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. Respir Med. 2009;103(10):1540-7.
- Dirksen 1999** Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. American journal of respiratory and critical care medicine 1999; 160(5 Pt 1):1468-1472
- Dirksen 2009** Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2009; 33(6):1345-1353
- Edgar 2017** Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017; 12:1295-1308
- EMA 2021** What are the risks associated with Respreeza?
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/respreeza>
Data ostatniego dostępu: 24.11.2021 r.
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 24.11.2021 r.
- FDA 2009** Food and Drug Administration. Blood Products Advisory Committee. Clinical and Surrogate Endpoints for Evaluating Efficacy of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) Augmentation Therapy. 95th Meeting Issue Summary, Gaithersburg, Maryland, USA. July 20–21; 2009.
- FDA 2021** Alpha1-proteinase inhibitor (Human) Zemaira®.
Dostępne pod adresem: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/zemaira>
Data ostatniego dostępu: 24.11.2021 r.

- FDA 2021a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 24.11.2021 r.
- Ficker 2019** Ficker JH, Chapman KR, Turner AM et al. Influence of Age on the Efficacy of Treatment of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD). *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:A2436
- Gottlieb 2000** Gottlieb DJ, Luisetti M, Stone PJ, et al. Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe alpha(1)-antitrypsin deficiency. The American-Italian AATD Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 2069 -72
- Gøtzsche 2010** Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy: Systematic review. *Dan Med Bull* 2010; 57(9)
- Gøtzsche 2016** Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 (9)
- Greulich 2018** Greulich T, Chlumsky J, Wencker M, Vit O, Fries M, Chung T, Shebl A, Vogelmeier C, Chapman KR, McElvaney NG. Safety of biweekly $\alpha(1)$ -antitrypsin treatment in the RAPID programme. *Eur Respir J* 2018; 52(5)
- Heresi 2008** Heresi GA, Stoller JK. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(4):515-526
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jones 1991** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85: 25–31.
- Jones 2005** Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75-79.
- Kaczor 2012** Kaczor MP, Sanak M, Szczeklik A. Wytyczne rozpoznania i leczenia niedoborów $\alpha 1$ -antytrypsyny (inhibitora proteaz 1) w świetle stanowiska American Thoracic Society i European Respiratory Society. *Medycyna Praktyczna – Pneumologia*; 2012: 2: 3-28.
- Kaplan 2010** Kaplan A, Cosentino L. Alpha1-antitrypsin deficiency: forgotten etiology. *Can Fam Physician* 2010; 56(1):19-24
- Kueppers 2011** Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(3):579-588
- Kuźniar 2000** Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104: 401–412.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lieberman 2000** Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: A new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118(5):1480-1485
- Ma 2013** Ma S, Lin YY, He J, Rouhani FN, Brantly M, Turino GM. Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy and biomarkers of elastin degradation. *COPD* 2013; 10(4):473-481

- Marciniuk 2012** Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, et al. Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012;19:109–16.
- McElvaney 1997** McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UBS, Brantly ML, Schluchter MD, Crystal RD. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute registry of α 1-antitrypsin deficiency. *CHEST* 1997; 111(2):394-403
- McElvaney 2017** McElvaney NG, Burdon JG, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of α 1 protease inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):51-60. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30430-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30430-1).
- Miravittles 1994** Miravittles M, Vidal R, Torrella M, Bofill JM, Cotrina M, de Gracia J. Evaluacion del tratamiento sustitutivo del enfisema por deficit de alfa- 1-antitripsina. [Evaluation of replacement therapy in emphysema caused by alpha 1-antitrypsin deficiency]. *Arch Bronconeumol*. 1994;30(10):479–484. Spanish.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Molteni 2011** Molteni R. From CT Numbers to Hounsfield Units in Cone Beam Volumetric Imaging: the effect of artifacts. 62 AAOMR, Chicago 2011, dostępne pod adresem http://c.ymcdn.com/sites/www.aaomr.org/resource/resmgr/2012_Uploads/AAOMR2011_medium.pdf
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Orphanet 2016** Orphanet Report Series - List of rare diseases and synonyms listed in alphabetical number. March 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf
Data ostatniego dostępu: 18 maja 2016 r.
- Parr 2004** Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of Emphysema Distribution in α 1-Antitrypsin Deficiency Influences Lung Function Impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(11):1172-1178.
- Parr 2008** Parr DG, Sevenoaks M, Deng C, Stoel BC, Stockley RA. Detection of emphysema progression in alpha 1-antitrypsin deficiency using CT densitometry; Methodological advances. *Respiratory Research* 2008;9(1):21.

- Parr 2009** Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir. Res.* 2009;10:75.
- Parr 2017** Parr DG, Lara B. Clinical utility of alpha-1 proteinase inhibitor in the management of adult patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency: a review of the current literature. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Jul 14;11:2149-2162. doi: 10.2147/DDDT.S105207.
- Pierzchała 2015** Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F. Choroby układu oddechowego. W *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna*, 2015: 666-679.
- Popławska 2013** Popławska B, Janciauskiene S, Chorostowska-Wynimko J. Genetyczne warianty alfa-1 antytrypsyny — klasyfikacja i znaczenie kliniczne. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81(1): 45–54.
- Rahaghi 2014** Rahaghi F, Monk R, Ramakrishnan V, Strange C. Alpha-1 antitrypsin augmentation improves survival in severely deficient individuals with low lung function. *Am J Resp Crit Care Med.* 2014;189:A5794.
- Rahaghi 2017** Rahaghi FF, Miravittles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: a look at the evidence. *Respir Res.* 2017;18(1):105. Epub 2017/05/30. PubMed PMID: 28558837; PubMed Central PMCID: PMC5450185
- Rahaghi 2020** Rahaghi FF, Monk R, Ramakrishnan V, Beiko T, Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Improves Survival in Severely Deficient Patients with Predicted FEV1 Between 10% and 60%: A Retrospective Analysis of the NHLBI Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15:3193-3199
- Rodriguez-Roisin 2000** Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: Suppl. 2, 398S–401S.
- Sandhaus 2014** Sandhaus RA, Stocks J, Rouhani FN, Brantly M, Strauss P. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (alpha1-proteinase inhibitor (human), intravenous). *COPD.* 2014;11(1):17–25.
- Schluchter 1994** Schluchter MD, Barker AF, Crystal RG, Robbins RA, Stocks JM, Stoller JK, Wu MC, Bengali Z, Vreim CE, Rothgeb A, Snider GL, Detre K, Reynolds HY, Tockman MS, Wittes J, Buist AS, Burrows B, Cohen A, Fallat RJ. A registry of patients with severe deficiency of alpha1-antitrypsin: Design and methods. *CHEST* 1994; 106(4):1223-1232
- Schmidt 1988** Schmidt EW, Rasche B, Ulmer WT, et al. Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in P(i)Z subjects with chronic obstructive lung disease. *Am J Med.* 1988;84(6 A):63–69.
- Schouten 2021** Schouten IGM, Kasteleyn MJ, Tsonaka R, Bals R, Turner AC, Ferrarotti I, Corsico AG, Lara B, Miravittles M, Stockley RA, et al. Long-term effect of α1-antitrypsin augmentation therapy on the decline of fev1 in deficient patients: an analysis of the air database. *ERJ open research* 2021; 7(3) 00194-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00194-2021>
- Schwaiblmair 1997** Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmann G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency three-year follow-up. *Respiration.* 1997;64(1):10–15.
- Seersholm 1994** Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax.* 1994 Jul;49(7):695-8. doi: 10.1136/thx.49.7.695. Erratum in: *Thorax* 1994 Nov;49(11):1184. Erratum in: *Thorax* 1998 Jan;53(1):78.

- Seersholm 1997** Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J.* 1997; 10(10):2260–2263.
- Seersholm 2015** Seersholm N, Sandhaus R, Chapman KR, et al. Safety of biweekly infusion of A1-PI augmentation therapy in RAPID. *Eur Respir J.* 2015;46:PA999.
doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA999>
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Singh 1992** Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47(12):1019-1024. doi:10.1136/thx.47.12.1019.
- Singh 2008** Singh SJ, Jones PW, Evans R, Morgan MDL. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax* 2008;63(9):775-777. doi:10.1136/thx.2007.081208.
- Soriano 2009** Soriano JB, Miravittles M. Your racing horses will help you to quit: a lesson for COPD and alpha1-antitrypsin deficiency research. *Eur Respir J.* 2009 Jun;33(6):1244-6. doi: 10.1183/09031936.00026409.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stockley 2002** Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1494 -8
- Stockley 2007** Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P, Stolk J, Konietzko N, Chapman KR, Dirksen A, Houtsebaut J, Jardim J, Menga G, Vogelmeier C, Zielinski J, Ainslie G, Russi EW, Campbell E, Epton M, Schmid K, Krams A, Zolubas M, Saarelainen S, Burdon J. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J* 2007; 29(3):582-586
- Stockley 2010** Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of a-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: An integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 2010;11:136-44.
- Stocks 2006** Stocks JM, Brantly M, Pollock D, et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD.* 2006;3(1):17–23.
- Stocks 2010** Stocks JM, Brantly ML, Wang-Smith L, et al. Pharmacokinetic comparability of Prolastin-C to Prolastin in alpha1-antitrypsin deficiency: a randomized study. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:13.
- Stoel 2004** Stoel BC, Stolk J. Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema. *Invest Radiol* 2004;39:681---88
- Stoller 2002** Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha1-antitrypsin, Respitin. *Chest.* 2002;122(1):66–74.

- Stoller 2003** Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin patterns of use and adverse events. *Chest*. 2003; 123(5):1425–1434.
- Struniawski 2008** Struniawski R, Szpechciński A, Chorostowska-Wynimko J. Diagnostyka molekularna niedoboru alfa1-antytrypsyny w praktyce klinicznej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 253–264.
- Subramanian 2012** Subramanian DR, Jenkins L, Edgar R, Quraishi N, Stockley RA, Parr DG. Assessment of pulmonary neutrophilic inflammation in emphysema by quantitative positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1125–1132.
- Tonelli 2009** Tonelli AR, Rouhani F, Li N, Schreck P, Brantly ML. Alpha-1- antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:443–452.
- Tonelli 2010** Tonelli AR, Brantly ML. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis*. 2010;4(5):289-312.
doi: <https://doi.org/10.1177/1753465810373911>.
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
Data ostatniego dostępu: 24.11.2021 r.
- Valiulis 2014** Valiulis A, Utkus A, Stukas R, Valiulis A, Siderius L. Introducing standards of the best medical practice for patients with inherited alpha-1-antitrypsin deficiency in central eastern Europe. *Prilozi*. 2014;35(1):106-13.
- Vidal 2010** Vidal R, Barros-Tizón JC, Galdiz JB, et al. Tolerance and safety of Trypsone: prospective follow-up in alpha-1 antitrypsin deficient subjects with pulmonary emphysema. *Mi-nerva Pneumol*. 2010;49(2):83–91.
- VigiAccess 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 24.11.2021 r.
- Vijayasaratha 2012** Vijayasaratha K, Stockley RA. Relationship between frequency, length, and treatment outcome of exacerbations to baseline lung function and lung density in alpha-1 antitrypsin-deficient COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:789-96. doi: 10.2147/COPD.S31797. Epub 2012 Nov 27.
- Vreim 1998** Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of α 1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 49 -59
- Ware 1992** Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*. 1992;30 (6):473-483.
- Weber 1987** Weber D, Becker M, Konietzko N. Ergebnis einer 18monatigen Substitutionstherapie bei Patienten mit alpha1-Pi-Mangel und Lungenemphysem [Effect of a 18 month replacement therapy in patients with alpha1-antitrypsin deficiency and lung emphysema]. *Atemwegs-und Lungenkrankheiten*. 1987;13(12):567–572. German.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Wencker 1998** Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *Eur Respir J* 1998; 11(2):428-433

-
- Wencker 2001** Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. Chest 2001; 119(3):737-744
- Wewers 1987** Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. N Engl J Med. 1987;316(17):1055–1062.