

# Analiza Problemu Decyzyjnego

**Respreeza<sup>®</sup>**

**(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna/alfa<sub>1</sub>-proteinaz inhibitor)**

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc  
u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-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](mailto: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.....	5
Streszczenie .....	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Opis problemu zdrowotnego.....	19
2.1 Ciężki wrodzony niedobór alfa-1 antytrypsyny (ICD-10: E88.0).....	19
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	20
2.3 Obraz kliniczny.....	25
2.3.1 Choroby płuc.....	26
2.3.1.1 Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju powikłań płucnych.....	28
2.3.2 Choroby wątroby.....	29
2.3.2.1 Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju powikłań wątrobowych .....	30
2.3.3 Powikłania ze strony innych układów.....	31
2.4 Rozpoznanie .....	32
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie .....	37
2.6 Epidemiologia .....	39
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	42
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	46
2.9 Leczenie wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny .....	48
2.9.1 Leczenie powikłań oddechowych.....	48
2.9.2 Leczenie powikłań wątrobowych .....	63
2.9.1 Leczenie zapalenia tkanki podskórnej.....	63
2.9.2 Wytyczne kliniczne dotyczące terapii wrodzonego niedoboru alfa-1-antytrypsyny.....	64
2.9.3 Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu .....	66
3 Niezaspokojone potrzeby kliniczne .....	68
4 Wybór populacji docelowej.....	72
5 Liczebność populacji docelowej .....	74
6 Opis ocenianej interwencji – Respreeza® (ludzki alfa1 inhibitor proteiny).....	77
6.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	78
6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	81

7	Rekomendacji agencji HTA .....	82
7.1	Rekomendacje AOTMiT .....	82
7.2	Rekomendacje zagraniczne .....	82
8	Dobór komparatorów.....	88
9	Dobór punktów końcowych .....	90
10	Zakres analiz.....	102
10.1	Analiza kliniczna.....	102
10.2	Analiza ekonomiczna .....	105
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	106
11	Załączniki.....	108
11.1	Opis komparatora dodatkowego – inhibitor alfa-1-proteinazy (Prolastin). .....	108
11.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	110
11.2	Wnioskowany program lekowy .....	111
11.3	Walidacja oceny progresji rozedmy w densytometrii TK jako punktu końcowego – wyszukiwanie.....	114
11.4	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	115
	Spis Tabel .....	116
	Spis Wykresów .....	118
	Piśmiennictwo .....	119

## Wykaz skrótów

A1AT	alfa-1-antytrypsyna (z ang. <i>alpha-1 antitrypsin</i> )
A1ATD	niedobór alfa-1 antytrypsyny (z ang. <i>alpha-1 antitrypsin deficiency</i> )
ADAM-17	białko zawierające domenę dezintegrasy i metaloproteinazy ADAM 17 (z ang. <i>A Disintegrin And Metalloproteinase 17</i> )
AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUC	pole pod powierzchnią wykresu (z ang. <i>area under the curve</i> )
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BTS	<i>Belgium Thoracic Society</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
c-ANCA	cytoplazmatyczne przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (z ang. <i>cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i> )
CAT	test oceny POChP (z ang. <i>COPD Assessment Test</i> )
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
CIEF	kapilarne ogniskowanie izoelektryczne (z ang. <i>capillary isoelectric focusing</i> )
Cmax	maksymalne stężenie leku, jakie jest osiągnięte we krwi po podaniu
CRP	białko C (z ang. <i>C-reactive protein</i> )
CTS	<i>Canadian Thoracic Society</i>
DGN	dolna granica normy
DLco	zdolność dyfuzyjna tlenku węgla w płucach (z ang. <i>diffusing capacity of the lung for carbon monoxide</i> )
DLT	domowe leczenie tlenem
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> )
EKG	elektrokardiografia

ELF	płyn pokrywający nabłonek (z ang. <i>epithelial lining fluid</i> )
ELISA	test immunoenzymatyczny (z ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
FUS	Fundusz Ubezpieczeń Społecznych
FVC	pojemność życiowa (z ang. <i>forced vital capacity</i> )
GGN	górną granicę normy
GGTP	gammaglutamylotransferaza (z ang. <i>gamma-glutamyl transferase</i> )
GKS	glikokortykosteroidy
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GRADE	System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HAV	bezotoczkowy wirus zapalenia wątroby typu (z ang. <i>hepatitis virus A</i> )
HBsAg	antygen HBs
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>hepatitis virus B</i> )
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>hepatitis virus C</i> )
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności, HIV (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HR	współczynnik ryzyka (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HU	jednostka opisująca gęstość radiologiczną tkanki (z ang. <i>Hounsfield Unit</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )
ICUR	inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost effectiveness ratio</i> )
IEF	ogniskowanie izoelektryczne (z ang. <i>isoelectric focusing</i> )
IgA	immunoglobulina A
inh-PDE4	inhibitory fosfodiesterazy 4
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISWT	z ang. <i>incremental shuttle walk test</i>

JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Kco	stała dyfuzji tlenu węgla
LABA	długodziałający wziewni $\beta$ 2-agoniści (z ang. <i>long-acting <math>\beta</math>2-agonist</i> )
LAMA	wziewne cholinolityki długodziałające (z ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i> )
MLD	średnia gęstość płuc (z ang. <i>mean lung density</i> )
MMEF	maksymalny przepływ środkowowydechowy
mMRAC	zmodyfikowana skala duszności według <i>Medical Research Council</i>
mRNA	matrycowe RNA (z ang. <i>messenger RNA</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NE	elastaza neutrofilowa (z ang. <i>neutrofil elastase</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHLBI	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>polymerase chain reaction</i> )
PCR-RFLP	analiza restrykcyjna produktów PCR (z ang. <i>restriction fragment-length polymorphism PCR</i> )
PD15	15 percentyl histogramu gęstości tkanki płuc (z ang. <i>15th percentile lung density</i> )
PEF	szczytowy przepływ wydechowy
PFS	współczynnik czułości testu (z ang. <i>precision factor score</i> )
PI	układ opisujący i systematyzujący inhibitory proteazowe (z ang. <i>protease inhibitor</i> )
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
QoL	jakość życia (z ang. <i>quality of life</i> )
RCL	ruchoma pętla reaktywna (z ang. <i>reactive centre loop</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk-sharing scheme</i> )
RTG	badanie rentgenowskie
RV	objętość zalegająca ( z ang. <i>Residual Volume</i> )

SABA	krótkodziałający wziewni $\beta$ 2-agoniści (z ang. <i>short-acting <math>\beta</math>2-agonist</i> )
SAMA	wziewne cholinolityki krótkodziałające (z ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i> )
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i> )
SEPAR	<i>Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery</i>
SERPINA1	gen kodujący białko A1AT z rodziny inhibitorów proteaz serynowych (ang. <i>serine protease inhibitors</i> )
SGRQ	Kwestionariuszem Szpitala Św. Jerzego ( <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
STS	<i>Spanish Thoracic Society</i>
TK	tomografia komputerowa
TKRW	tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości
TLC	całkowita pojemność płuc (z ang. <i>total lung capacity</i> )
VC	pojemność życiowa (z ang. <i>vital capacity</i> )
w.n.	wartości należnej
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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 w ramach proponowanego programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Ciężki wrodzony niedobór alfa-1-antytrypsyny jest genetycznie uwarunkowanym defektem w genie *SERPINA1*, zaliczonym do chorób rzadkich. Końcowym produktem ekspresji tego genu jest glikoproteina alfa-1 antytrypsyna (A1AT), która jest produkowana i wydzielana do krwioobiegu głównie przez komórki wątroby, a także w mniejszym stopniu przez inne komórki ciała. Jest to główny inhibitor aktywności proteinaz serynowych (serpina), stanowiący frakcję alfa1 w elektroforezie białek surowicy (stąd przedrostek alfa1 w nazwie). Docelową proteinazą serynową jest elastaza neutrofilowa, choć antytrypsyna może hamować także inne proteazy, np. trypsynę lub proteinazę 3.

Następstwa kliniczne poszczególnych mutacji są ściśle związane z charakterem zmian, jakie zachodzą w budowie i aktywności białka A1AT. Ogółem, manifestacje ciężkiego niedoboru alfa-1-antytrypsyny można podzielić na wątrobowe (związane z obciążeniem hepatocytów przez powstające tam złogi antytrypsyny) i płucne (związane z niedoborem A1AT w organizmie, zaburzeniem równowagi proteiny-antyproteiny i nadmiernym niszczeniem tkanki płucnej przez elastazę), a także w mniejszym stopniu dotyczące innych narządów.

W ramach proponowanego programu lekowego terapią objęci będą dorośli pacjenci z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny, obecną rozedmą oraz oznakami postępującej choroby płuc. Obniżenie stężenia A1AT w płucach prowadzi do postępujących i nieodwracalnych zmian w tym narządzie związanych z utratą gęstości tkanek, aż do pojawienia się oznak rozedmy czy rozstrzeni oskrzeli. Objawy oddechowe występujące u osób z powikłaniami płucnymi niedoboru A1AT np. skrócenie oddechu występujące nawet po średniej aktywności fizycznej, świszczący oddech, uporczywy kaszel, nawracające infekcje czy niestanna produkcja płwociny są takie same jak te występujące u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) bez niedoboru tego białka, jednak pojawiają się one w młodszym wieku (pomiędzy 20. a 50. rokiem życia).

Ten brak specyficzności obrazu choroby opóźnia postawienie prawidłowej diagnozy, średnio o 6,3-7,2 lat. Rozpoznanie ustalane jest w kilku etapach. Stwierdzenie znacząco nieprawidłowych stężeń w osoczu (poniżej stężenia ochronnego 11  $\mu\text{mol/l}$ ) stanowi podstawę do przeprowadzenia badań jakościowych (fenotypowania, genotypowania, analizy sekwencji DNA), gdyż pełna weryfikacja rozpoznania klinicznego

niedoboru A1AT możliwa jest tylko na poziomie molekularnym. Dodatkowo u chorych z manifestacjami płucnymi wykonuje się badania czynnościowe (spirometrię, pletyzmografię, badanie zdolność dyfuzyjnej gazów) i obrazowe płuc (celem potwierdzenia obecności rozedmy).

Pośród badań obrazowych wykonywanych u chorych na wrodzony niedobór A1AT na szczególną uwagę zasługuje ilościowa ocena rozedmy w obrazie tomografii komputerowej za pomocą parametrów densytometrycznych, która jest czułą i swoistą metodą oceny utraty gęstości tkanki płuc. Dodatkowo, jak wykazano w licznych badaniach, wyniki uzyskane tą metodą korelują z rocznym spadkiem FEV1 oraz są surogatem śmiertelności, co potwierdza opinia ekspertów *European Medicines Agency*.

Postępujący charakter schorzenia ma znaczący wpływ na obniżenie jakości życia chorych, która jest większa wśród osób leczonych wyłącznie objawowo. Ponadto prowadzi do niepełnosprawności chorych, która generuje znaczne koszty dla systemu świadczeń społecznych. Dodatkowo, wśród chorych obserwuje się zmniejszenie oczekiwanej długości życia w porównaniu z populacją ogólną.

## Praktyka kliniczna

Zasady leczenia powikłań płucnych u osób dorosłych z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny nie odbiegają od standardowych metod postępowania w klasycznej postaci POChP. Chorym zaleca się unikanie ekspozycji na czynniki drażniące i zaprzestanie palenia tytoniu, a w dalszej kolejności rozpoczyna się leczenie farmakologiczne z zastosowaniem leków rozszerzających oskrzela, kortykosteroidów, leczenia niewydolności oddechowej tlenem i

rehabilitacji oddechowej. Terapia ta ma charakter leczenia objawowego, które łagodzi nasilenie objawów, poprawia drożność oskrzeli, zmniejsza liczbę i ciężkość zaostrzeń, jednak nie wpływa na długoterminowy spadek wartości oceniających czynność płuc. Należy jednak podkreślić, że rozpoczęcie leczenia uzupełniającego AAT nie cofa już dokonanej rozedmy (zniszczenia struktury płuc), a jedynie spowalnia dalszą progresję rozedmy, zatem leczenie objawowe farmakologiczne i nefarmakologiczne związane z leczeniem POChP o danym stopniu nasilenia nie jest komparatorem do leczenia przyczynowego.

## Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek ten można stosować u dorosłych chorych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa<sub>1</sub>-proteinyazy (np. genotypem PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), PiSZ), a pacjenci powinni być objęci optymalnym postępowaniem farmakologicznym i nefarmakologicznym i wykazywać oznaki postępującej choroby płuc (np. mniejsza natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV<sub>1</sub>), upośledzona zdolność chodzenia lub zwiększona liczba zaostrzeń) w ocenie lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru AAT. Przedstawione kryteria są spójne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, który jest skierowany do dorosłych osób z ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny i rozedmą płuc oraz oznakami postępującej choroby płuc.

Do proponowanego programu lekowego mogą być włączone osoby dorosłe, u których łącznie spełnione są poniższe kryteria – kryteria te stanowią zatem definicję populacji docelowej:

1) ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) (A1AT), z udokumentowanym stężeniem A1AT  $< 11\mu\text{M}$  (0,5 g/l), potwierdzony badaniem genetycznym – genotypy ZZ, SZ, Z(null), (null,null) lub inne rzadkie warianty niedoborowe – wymagane jest zatem potwierdzenie rozpoznania zarówno metodami ilościowymi (pomiar stężenia AAT, kryterium  $< 11\mu\text{M}$  wskazuje na ciężki niedobór, jest to próg ustalony empirycznie, przy stężeniu poniżej znacząco wzrasta ryzyko rozwoju powikłań płucnych) oraz jakościowymi – wykazanie obecności genotypu niedoborowego w genotypowaniu lub fenotypowaniu;

2) rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej (która jest uznawana za najbardziej czułą metodę jej wykrywania);

3) wartość należna FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70% (obecność umiarkowanej lub ciężkiej obturacji, co świadczy o obecności postępującej choroby płuc), FEV1/FVC  $< \text{DGN}$  (dolnej granicy normy) – kryterium diagnostyczne obecności POChP w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (PTChP 2014);

4) niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia (palenie tytoniu stanowi czynnik ryzyka progresji rozedmy, niepalenie tytoniu jest elementem postępowania nefarmakologicznego).

Udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B, jako jedno z kryteriów włączenia do programu lekowego związane z profilaktyką zakażeń wirusami hepatotropowymi nie zostało zawarte w kryteriach PICOS dotyczących populacji docelowej.

Dodatkowo u chorych należy wykluczyć niedobór IgA i brak obecności przeciwciał przeciwko IgA, ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości i anafilaktycznych, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego.

## Oceniana interwencja

Ludzki alfa1-proteinazy inhibitor jest normalnym składnikiem krwi człowieka. Ludzki alfa1-proteinazy inhibitor ma masę cząsteczkową 51 kDa i należy do rodziny inhibitorów proteaz serynowych. Produktu Respreeza pozyskiwany jest z osocza dawców krwi. Podawanie produktu Respreeza zwiększa i utrzymuje zwiększone stężenie alfa1-proteinazy inhibitora w surowicy oraz w płynie pokrywającym nabłonek (ang. *epithelial lining fluid*, ELF) płuc, co prowadzi do spowolnienia progresji rozedmy płuc. Przyspieszona progresja utraty tkanki płucnej jest dyskretna i obejmuje okres całego życia, co znacznie utrudnia jej ocenę.

Ocenianą interwencję stanowić będzie uzupełnianie niedoborowego inhibitora za pomocą dożylnych wlewów pozyskiwanej z ludzkiego osocza alfa1-antytrypsyny u chorych na, zaliczany do chorób rzadkich, potwierdzony ciężki niedobór inhibitora alfa<sub>1</sub>-proteinazy.

W związku z powyższym należy rozszerzyć ocenę efektywności klinicznej na wszystkie dostępne preparaty ludzkiej alfa1-antytrypsyny, by maksymalnie wykorzystać wszystkie dostępne dowody kliniczne.

## Dobór komparatorów

W Polsce, refundacją nie jest objęty żaden z dostępnych w warunkach europejskich dożylnych

preparatów A1AT. Ryczałtem objęte są natomiast leki stosowane w leczeniu objawowym POChP: wziewne i doustne kortykosteroidy, wziewne leki  $\beta$ 2-adrenergiczne i wziewne leki antycholinergiczne oraz teofilina stosowane w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Na tej podstawie należy uznać, że obecna praktyka kliniczna w Polsce nie odpowiada zaleceniom klinicznym i oparta jest wyłącznie o leczenie objawowe, które nie wpływa na poprawę stanu pacjentów, spowolnienie progresji rozedmy i wydłużenie przeżycia, a jedynie łagodzi przebieg choroby. Mając na względzie znaczne obniżenie oczekiwanej długości i jakości życia chorych poddanych wyłącznie leczeniu zachowawczemu świadczy to o istnieniu wciąż niezaspokojonej potrzeby klinicznej tej grupy chorych. Należy podkreślić, że rozpoczęcie leczenia uzupełniającego AAT nie cofa już dokonanej rozedmy (zniszczenia struktury płuc), a jedynie spowalnia dalszą progresję rozedmy, zatem optymalne postępowanie farmakologiczne i niefarmakologiczne związane z objawowym leczeniem POChP o danym stopniu nasilenia nie jest komparatorem dla leczenia przyczynowego (nie będzie zastępowane).

Mając na względzie wytyczne praktyki klinicznej oraz brak finansowania leczenia uzupełniającego ciężki niedobór A1AT w Polsce, jako komparator dla wnioskowanej terapii należy przyjąć brak leczenia uzupełniającego AAT, które w badaniach klinicznych odpowiada zastosowaniu placebo (+ optymalne postępowanie farmakologiczne i niefarmakologiczne). Ponieważ porównawczą ocenę efektywności klinicznej leczenia uzupełniającego wrodzonego niedoboru alfa1-antytrypsyny (ze względu na rzadkość schorzenia i ograniczone dowody kliniczne) rozszerzono ogólnie na ludzkie osoczopochodne preparaty, w raporcie należy uwzględnić także porównawczą ocenę produktu Respreeza z

innymi ludzkimi preparatami AAT (przede wszystkim w zakresie biorównoważności i bezpieczeństwa). Porównanie przeprowadzone zostanie zwłaszcza z preparatem Prolastin, który jest dostępny w Polsce, był już oceniany w tym wskazaniu przez AOTMiT oraz był stosowany w drugim pod względem liczebności badaniu RCT (po próbie *RAPID*) – *EXACTLE*.

### Dobór punktów końcowych

Warunkowany genetycznie niedobór A1AT prowadzi do zaburzenia równowagi proteazy-antyproteazy w tkance płucnej i znacznego przyśpieszenia, w porównaniu do populacji ogólnej, procesu niszczenia struktury płuc, utraty czynności płuc i wystąpienia cech nasilonej rozedmy, ostatecznie prowadzącej do krańcowej niewydolności oddechowej. Wrodzony niedobór A1AT powoduje zatem istotne skrócenie oczekiwanej długości życia, w związku z czym jednym z najważniejszych celów analizy efektywności klinicznej powinna być ocena wpływu wnioskowanej terapii na **śmiertelność**. Jednocześnie, z uwagi na:

- rzadkość tego schorzenia (choroba rzadka),
- heterogeniczność jej przebiegu wynikającą ze zróżnicowanego podłoża genetycznego oraz warunkowania wieloczynnikowego, o znaczącym wpływie czynników środowiskowych (np. różne przewlekłe narażenie na pyły, gazy czy palenie tytoniu),
- a przede wszystkim rozwój choroby obejmujący dziesiątki lat,

należy mieć na uwadze, że bezpośrednia ocena wpływu leczenia na śmiertelność

może nie być możliwa do przeprowadzenia w ramach badań klinicznych z randomizacją.

Celem leczenia chorych z A1ATD jest spowolnienie progresji rozedmy płuc, stanowiącej główną przyczynę zgonu w tej populacji pacjentów (*Pierzchała 2021*). W fazie schyłkowej postępująca rozedma płuc prowadzi do transplantacji płuc lub śmierci pacjenta. Leczenie uzupełniające z zastosowaniem ludzkiej osoczopochodnej A1AT ma na celu przywrócić równowagę proteazy-antyproteazy. Za najlepsze narzędzie oceny progresji rozedmy uważane jest badanie tomografii komputerowej z ilościową oceną gęstości tkanki płuc – **ocena progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK**. 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  $\alpha_1$ -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.

Ocenie należy poddać również wpływ wnioskowanego leczenia na **częstość występowania zaostrej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc**. Ze względu na fakt, iż A1ATD jest chorobą w znacznym stopniu upośledzającą **jakość życia** (z ang. *Quality of Life*, QoL) chorych istotna jest także ocena tego, istotnego klinicznie, punktu końcowego. Uwzględniając towarzyszące wrodzonemu niedoborowi A1AT powikłania płucne (rozedmę) można posłużyć się Kwestionariuszem Szpitala Św. Jerzego (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), który został zaprojektowany do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, a więc chorób o zbliżonym przebiegu klinicznym. Ponieważ postęp choroby powoduje u pacjentów zmniejszoną tolerancję wysiłku, efekt leczenia może być badany także poprzez ocenę zmian w **wydolności fizycznej** pacjentów, którą można przeprowadzić wykorzystując testy marszowe np. test ISWT (z ang. *incremental shuttle walk test*). Niezbędne jest również przeprowadzenie **oceny bezpieczeństwa** stosowania preparatu A1AT podawanego dożylnie – częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich (*serious*), związanych z leczeniem oraz prowadzących do przerwania badania. Wytyczne AOTMiT zalecają ponadto przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i EMA oraz FDA. Z punktu widzenia pacjenta, jak również wpływu na system opieki zdrowotnej i efektywności kosztów ocenianej terapii, raportowaniu w analizie

klinicznej powinny także podlegać wyniki dotyczące wpływu wnioskowanego leczenia na **zmiany w zużyciu zasobów opieki medycznej**: hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć, dodatkowe (nieplanowane) konsultacje lekarskie.

Z uwagi na charakter choroby, źródłem istotnych informacji o efektywności ocenianego leczenia mogą dostarczyć zmiany w wynikach **badania czynnościowych układu oddechowego**, tj. pomiarów spirometrycznych. Istotny, silny związek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>) ze śmiertelnością pacjentów z ciężkim niedoborem A1AT wykazano już w latach 80 i 90-tych XX wieku. W praktyce klinicznej istotną rolę w monitorowaniu progresji obturacji płuc pełni także **miar zdolności dyfuzyjnej płuc**, czyli transferu gazów przez barierę pęcherzykowo-włosniczkową spowodowanego różnicą ciśnień parcjalnych pomiędzy powietrzem pęcherzykowym a krwią naczyń włosowatych. Istotą terapii wrodzonego niedoboru alfa-1-antytrypsyny stanowi kompensacyjne uzupełnienie niedoboru tego białka, ważna jest więc także ocena **zmiany stężenia A1AT w surowicy** pacjentów, zachodzącej pod wpływem stosowania wnioskowanej terapii.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Respreeza w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta

o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat 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
  - zaostżenia 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 wzdłużone pre/post – porównanie okresów przed vs po rozpoczęciu leczenia).

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

#### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Respreeza® w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Respreeza® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków

publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Respreeza® w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem

leczniczym Respreeza® jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Respreeza® w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na Respreeza®.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Respreeza®. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Respreezą®. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**



## 1 Cel opracowania

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICOS oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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 (*ChPL Respreeza 2021*) w ramach proponowanego programu lekowego.

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 proteaza 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 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Ciężki wrodzony niedobór alfa-1 antytytrypsyny (ICD-10: E88.0)

Wrodzony niedobór alfa-1-antytrypsyny, zaliczany do chorób rzadkich (*Orphanet 2021*) charakteryzuje się ilościowym i/lub funkcjonalnym deficytem osoczowego inhibitora proteaz serynowych alfa-1-antytrypsyny (z ang. alpha-1 antitrypsin, A1AT), zwiększającym ryzyko rozwoju chorób płuc i wątroby (*Struniawski 2008*). Należy jednak zauważyć, że to powikłania płucne i wczesny rozwój przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) są głównymi i najczęstszymi jej objawami (*Kaczor 2012*), a chorzy ich doświadczający będą kwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego (leczenie uzupełniające prowadzi do zmniejszenia objawów płucnych, natomiast nie wpływa na powikłania wątrobowe).

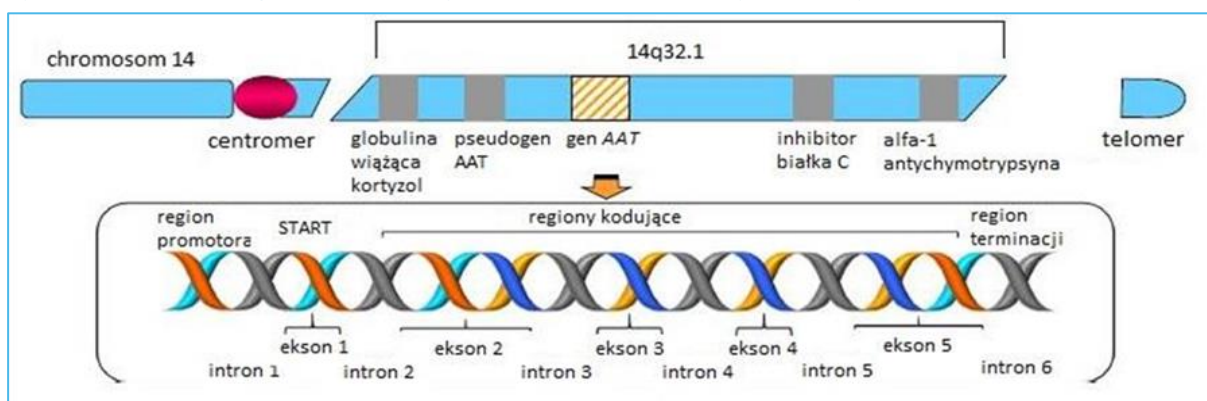
Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 WHO wrodzony niedobór alfa-1-antytrypsyny oznaczony jest kodem E88.0 – Zaburzenia metabolizmu białek osocza, gdzie indziej niesklasyfikowane (*ICD-10 2019*), natomiast wg

klasyfikacji ICD-11 kodem 5C5A –niedobór alfa-1-antytrypsyny, zaliczany do grupy wrodzonych zaburzeń metabolizmu (*ICD-11 2021*).

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Niedobór alfa-1-antytrypsyny jest genetycznie uwarunkowany defektem w genie *SERPINA1* (ang. *serine protease inhibitors*, wcześniej określanym jako PI), zlokalizowanym na długim ramieniu chromosomu 14 w pozycji q13-q13.2. Zajmuje on obszar około 10,2 kb i złożony jest z 6 intronów, natomiast pierwsze trzy eksony (IA-IC) kodują nieulegające translacji mRNA, podczas gdy tylko cztery ostatnie eksony (II-V) zawierają informację dotyczącą struktury białka A1AT (alfa-1 antytrypsyny).

Rysunek 1. Struktura genu *SERPINA1* (za *de Serres 2014*, zmodyfikowano).

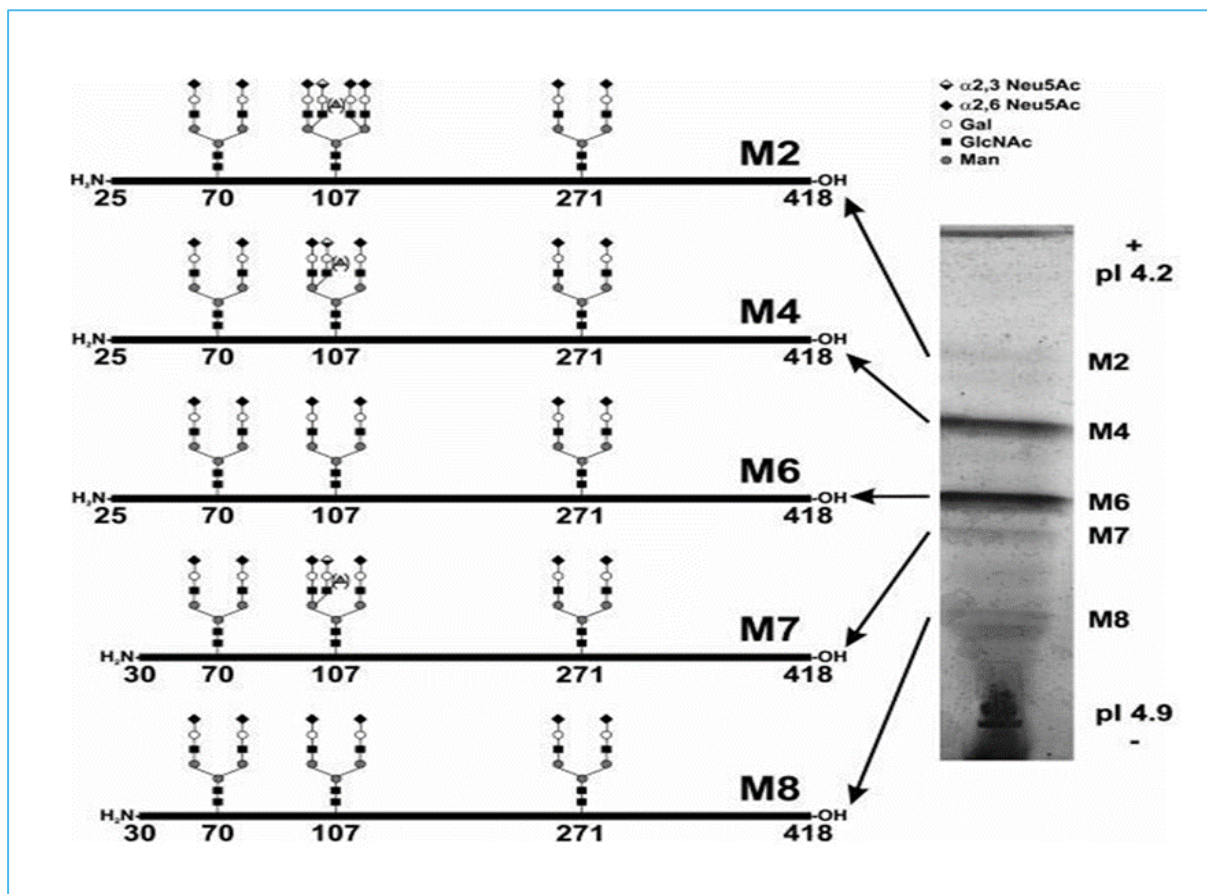


START miejsce rozpoczęcia transkrypcji.

Końcowym produktem ekspresji genu alfa-1 antytrypsyny jest glikoproteina o masie molekularnej 52 kDa, składająca się z pojedynczego 394-aminokwasowego łańcucha polipeptydowego oraz trzech bocznych łańcuchów węglowodanowych przyłączonych do reszt asparaginy (Asn46, Asn83, Asn247) o czasie półtrwania we krwi 4-5 dni (*de Serres 2014, Popławska 2013*). Poszczególne izoformy tego białka różnią się między sobą, co przedstawiono na schemacie poniżej. Miejsca glikozylacji N70 oraz N271 (nomenklatura aminokwasów zgodna z bazą Swiss-Pro) w większości izoform zajęte są przez dwuantenowe N-glikany. Natomiast miejsce N107 zajęte jest przez struktury dwu-, trój- lub czteroantenowe z obecnym kwasem sialowym, który silnie wpływa na migrację cząsteczki. Izofomy M6 oraz M8 zawierają dwuantenowe N-glikany w miejscach N70, N107 oraz N271. Prążek M4 zawiera trójantenowy N-glikan w miejscu N107 i częściowo odpowiada to prążkowi M7. Podejrzewano, iż izoforma M2 zawiera dodatkowy kwas sialowy przyłączony do drugiego glikanu trójantenowego (np. w miejscu N70). Odnaleziono śladowe ilości takich glikanów, ale nie są one odpowiedzialne za anodowy charakter migracji tej

glikoproteiny. Główną jego przyczyną okazały się być N-glikany czteroantenne przyłączone w pozycji N170 (Kolarich 2006).

Rysunek 2 Model glikoform alfa-1 antytrypsyny identyfikowanych za pomocą ogniskowania izoelektrycznego\* (za Kolarich 2006, zmodyfikowano).



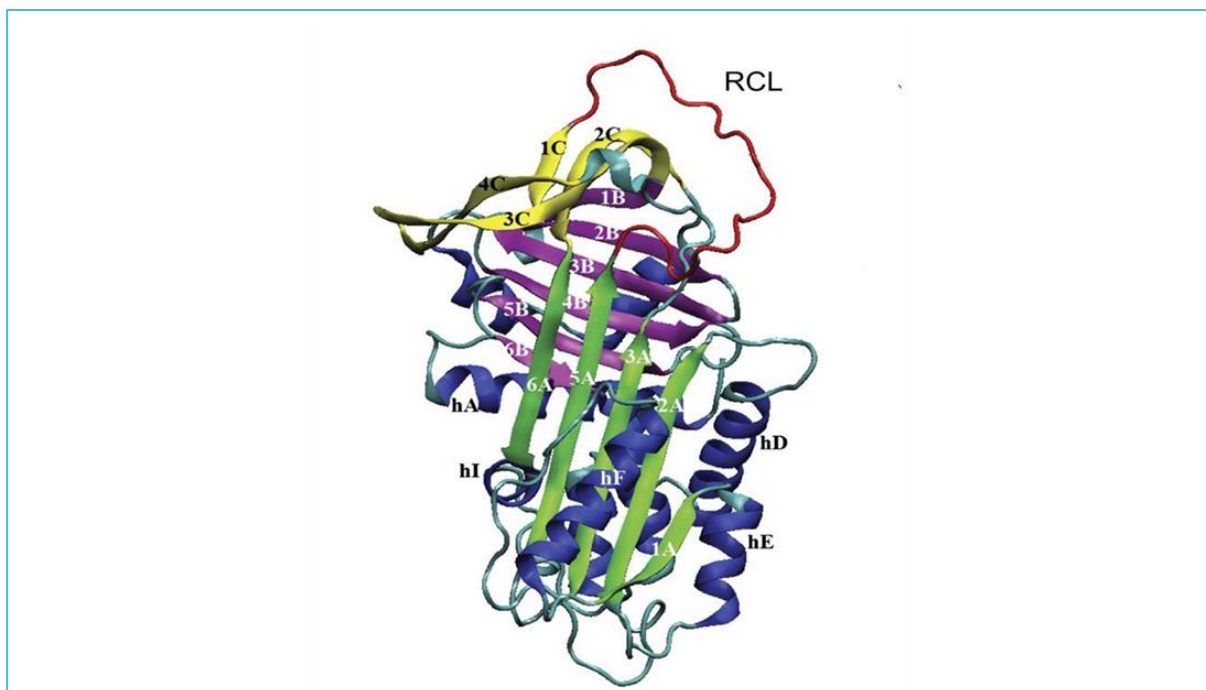
\* Nomenklatura aminokwasów zgodna z bazą Swiss-Pro.

Dodatkowo, aby uzyskać konformację natywną, białko podlega dalszej obróbce posttranslacyjnej. Prawidłowe białko alfa-1-antytrypsyny składa się z:

- ruchomej pętli reaktywnej (RCL, z ang. reactive centre loop) wyeksponowanej na zewnątrz cząsteczki, która zawiera miejsce aktywne Met358-Ser359 (tzw. sekwencję P1-P1') rozpoznawane i przecinane przez docelową proteazę;
- 3 β-harmonijek zbudowanych z 4 lub 5 łańcuchów oznaczanych A-C;
- 9 α-helis oznaczanych A-I.

Strukturę krystaliczną białka przedstawiono poniżej.

Rysunek 3 Struktura krystaliczna białka alfa-1 antytrypsyny (za Zheng 2008, zmodyfikowano).



RCL – ramię pętli reaktywnej (na czerwono);

Na zielono, fioletowo oraz żółto przedstawiono odpowiednio  $\beta$ -harmonijki A, B i C. Na niebiesko przedstawiono  $\alpha$ -helisy.

Białko to jest produkowane i wydzielane do krwioobiegu głównie przez komórki wątroby (70-80% całkowitej puli A1AT w organizmie) oraz komórki nabłonka pęcherzyków płucnych (Popławska 2013). Dodatkowo zdolność do jego syntezy posiadają także inne komórki ciała: monocyty, makrofagi, komórki endometrium, komórki Panetha w jelitach oraz komórki trzustki  $\alpha$  i  $\delta$ , jednak odpowiadają one za lokalny poziom A1AT, wywołany stanami zapalnymi lub niedotlenieniem. Stężenie A1AT w krwioobiegu wzrasta również w czasie ciąży i wraz z wiekiem (Lewis 2012). Niewielką ilość tego białka wytwarzają także komórki nowotworowe (Bergin 2012).

Tak jak inne białka z rodziny Serpin, cząsteczka A1AT posiada dwa ruchome elementy reaktywne (pętlę reaktywną oraz  $\beta$ -harmonijkę A), które odgrywają kluczową rolę dla aktywności enzymatycznej tego białka. Wykazuje ono wiele różnych właściwości fizjologicznych, z czego do najlepiej poznanych należą właściwości antyproteazowe wobec enzymów proteolitycznych uwalnianych przez granulocyty obojętnochłonne: elastazy neutrofilowej, proteinazy-3, mieloperoksydazy, katepsyny G. Ponadto reguluje ono aktywność innych enzymów proteolitycznych: proteaz serynowych, proteaz cysteinowych i metaloproteazy ADAM-17. Dzięki temu A1AT stanowi ważny element osłony antyproteolitycznej w płucach, zabezpieczając ich tkankę łączną przed niekontrolowanym wpływem enzymów elastolitycznych (Popławska 2013).

Mutacje zachodzące w tych regionach cząsteczki powodują nieprawidłowe sfałdowanie białka i skutkują zmianami w budowie, biosyntezie i/lub funkcjonalności A1AT. Następstwa kliniczne poszczególnych mutacji są więc ściśle związane z charakterem zmian, jakie zachodzą w budowie i aktywności białka A1AT. Obniżenie stężenia A1AT (m.in. na skutek mutacji) w płucach prowadzi do stopniowych i nieodwracalnych zmian w tym narządzie, wynikających ze zwiększenia aktywności elastazy neutrofilowej degradującej elastynę (główny składnik włókien sprężystych) oraz inne składniki macierzy zewnątrzkomórkowej w dolnych drogach oddechowych (Popławska 2013). Warianty A1AT są dziedziczone autosomalnie, współdominująco, w sposób mendelowski (de Serres 2014, Kaczor 2012).

#### Warianty białka alfa-1 antytrypsyny

Dotychczas opisano i sklasyfikowano w układzie PI (z ang. *protease inhibitor*) ponad 130 wariantów A1AT. Za podstawową cechę odróżniającą poszczególne warianty przyjęto szybkość przemieszczania się w polu elektroforetycznym co bezpośrednio związane jest z budową białka. Poszczególnym wariantom nadawane są nazwy pochodzące od liter alfabetu, niekiedy dodatkowo uzupełniane o nazwę miejsca narodzin najstarszego poznanego nosiciela danej mutacji np. Mmalton. Początkowymi literami alfabetu nazwano warianty A1AT o dużej ruchliwości elektroforetycznej, zaś końcowymi — odmiany wolniej migrujące w żelu. Większość wariantów A1AT jest spotykana rzadko, jedynie cztery allele prawidłowe M1-M4 oraz dwa warianty deficytowe: Pi\*Z i Pi\*S są istotnie częściej obecne w populacji europejskiej (Popławska 2013).

Opracowano również znacznie bardziej użyteczny w praktyce klinicznej podział genetycznych wariantów A1AT na cztery klasy w zależności od charakteru zmian w zakresie stężenia (Tabela 1.) (Struniawski 2008) i aktywności tego białka w surowicy, wyróżniając:

- warianty prawidłowe;
- warianty deficytowe;
- warianty dysfunkcyjne;
- allele typu *null* (Popławska 2013).

Tabela 1. Stężenie alfa-1 antytrypsyny w surowicy w zależności od fenotypu i związane z nim ryzyko rozwoju manifestacji płucnych i wątrobowych (Camelier 2008).

Fenotyp (PI++)	Stężenie A1AT w surowicy		Ryzyko rozwoju rozedmy*	Ryzyko rozwoju chorób wątroby*
	[mg/dL]	[µM/L]		
MM	103-200	20-39	nie zwiększone	nie zwiększone



Fenotyp (PI++)	Stężenie A1AT w surowicy		Ryzyko rozwoju rozedmy*	Ryzyko rozwoju chorób wątroby*
	[mg/dL]	[ $\mu$ M/L]		
MS	100-180	19-35	nie zwiększone	nie zwiększone
SS	70-105	14-20	nie zwiększone	nie zwiększone
MZ	66-120	13-23	prawdopodobnie nieznacznie zwiększone	nieznacznie zwiększone
SZ	45-80	9-15	nieznacznie zwiększone	nieznacznie zwiększone
ZZ	10-40	2-8	<b>wysokie</b>	<b>wysokie</b>
null	0	0	<b>wysokie</b>	nie zwiększone

\* w porównaniu z populacją zdrową.

**Rodzina wariantów prawidłowych** alfa-1-antytrypsyny określana jest jako PI\*M. Ta grupa alleli genu A1AT występuje w populacji rasy białej najczęściej (obecne u około 95% przypadków), zapewniając prawidłowe stężenie i prawidłową funkcję tego inhibitora w osoczu. Wyróżnia się kilka podtypów tego podstawowego wariantu. W populacji polskiej dominują głównie homozygoty Pi\*M1M1 (około 55% wszystkich fenotypów) oraz heterozygoty: Pi\*M1M2 i Pi\*M1M3 (25% i 5-10%) (*Struniawski 2008*).

Kolejną klasę stanowią **warianty niedoborowe (deficytowe)**, których białkowe produkty ulegają wewnątrzkomórkowej akumulacji lub degradacji w wątrobie, prowadząc do znacznego spadku stężenia A1AT w krwioobiegu. Wykazują one natomiast prawidłową funkcję inhibicyjną. W grupie tej znajdują się dwa najczęściej występujące u chorych z niedoborem alfa-1-antytrypsyny allele — Z (bardzo wolna migracja) i S (wolna migracja). Występowanie tych alleli powoduje występowanie u nosicieli mutacji chorób płuc i/lub wątroby.

Mutacja Z (Glu324Lys) występuje na początku 5 łańcucha  $\beta$ -harmonijki A (s5A) zlokalizowanego u podstawy ruchomej pętli reaktywnej wariantu Z. Wystąpienie mutacji Z powoduje utratę prawidłowej konformacji przestrzennej inhibitora, efektem czego jest polimeryzacja (agregacja) nowo syntetyzowanych cząsteczek A1AT i powstawanie inkluzji wewnątrz hepatocytów (w retikulum endoplazmatycznym), które są odporne na działania amylaz. Powstawanie tego typu inkluzji prowadzi do uszkodzenia hepatocytów oraz pośrednio, poprzez obniżanie stężenia A1AT w surowicy, przyczynia się do uszkodzenia płuc w związku z zaburzeniem równowagi proteiny-antyproteiny. U chorych z genotypem PiZZ stężenie alfa-1-antytrypsyny w surowicy wynosi 10–15% prawidłowego stężenia. Genotyp ten stwierdza się u blisko 95% analizowanych przypadków osób z rozpoznaniem klinicznym niedoborem A1AT, zazwyczaj z najcięższymi postaciami choroby.



Mutacja S polega na pojedynczej zmianie aminokwasu (mutacja punktowa Glu264Val w obrębie  $\alpha$ -helisy G) skutkującej wewnątrzkomórkową degradacją inhibitora. Homozygoty PiSS charakteryzują się stężeniem A1AT w surowicy około 40% niższym niż osoby z prawidłowym genotypem PiMM (Kaczor 2012). Efektem obniżenia stężenia A1AT w surowicy jest zaburzenie równowagi proteazowej oraz wzmożenie szkodliwego działania destrukcyjnych enzymów proteolitycznych, co skutkuje zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu oddechowego u nosicieli tej mutacji. Zjawisko to jest szczególnie widoczne u osób o fenotypie SZ, u których obserwuje się wzrost ryzyka o 20-50%. Natomiast u osób o fenotypach SS oraz MS zauważalny jest nieznaczny wzrost ryzyka rozwoju chorób płuc lub jego brak (Popławska 2013, Struniawski 2008).

Kolejną klasę stanowią allele A1AT kodujące **odmiany dysfunkcyjne** białka, które charakteryzują się nieprawidłową aktywnością inhibicyjną. Wystąpienie mutacji tego rodzaju skutkuje pojawieniem się deficytu jakościowego A1AT, lecz nie musi prowadzić do jednoczesnego wystąpienia deficytu ilościowego. Typowymi przedstawicielami tej klasy jest allel F, który charakteryzuje się obniżoną zdolnością do wiązania z elastazą neutrofilową w porównaniu z prawidłowym białkiem, co skutkuje podwyższonym ryzykiem rozwoju rozedmy płuc. Ponadto, oprócz utraty aktywności fizjologicznej, tego typu zmiany w strukturze A1AT mogą doprowadzać do nabycia nowych właściwości enzymatycznych. Przykładowo produkt białkowy wariantu Pittsburgh (powstającego w wyniku mutacji Met358Arg) traci zdolność do blokowania elastazy neutrofilowej i jednocześnie nabywa zdolność do hamowania trombiny (Kaczor 2012, Popławska 2013). W ten sposób białko Pittsburgh staje się niezależnym od heparyny inhibitorem trombiny i antykoagulantem niepodlegającym kontroli fizjologicznej, przez co prowadzi do skazy krwotocznej (Popławska 2013).

Ostatnią klasę stanowią **allele zerowe tzw. null** (PiQO), powstające na skutek nieprawidłowości podczas składania genu (z ang. *splicing*), przedwczesnego zatrzymania translacji, wypadnięcia części regionów kodujących genu lub wewnątrzkomórkowej degradacji białka. Ich produkty białkowe są bardzo rzadkie i nie są wykrywane w krwioobiegu (Struniawski 2008). Całkowity brak A1AT w surowicy osób z tą mutacją drastycznie zwiększa ryzyko wystąpienia płucnych manifestacji klinicznych (Popławska 2013).

## 2.3 Obraz kliniczny

Wrodzony niedobór alfa-1 antytrypsyny najczęściej predysponuje do rozwoju chorób płuc (rozedmy, rozstrzeni oskrzeli i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc), a w dalszej kolejności także wątroby (przewlekłego zapalenia wątroby, marskości czy raka wątrobowokomórkowego) oraz chorób skóry (np.

zapalenia tkanki podskórnej). Powiązane jest także z występowaniem zapalenia naczyń, szczególnie zapalenia naczyń dodatniego na obecność przeciwciał antyplazmatycznych takich jak ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń. Ponadto z niedoborem A1AT można powiązać także inne choroby, chociaż ich występowanie jest słabiej udokumentowane. Należą do nich zapalenie kłębuszków nerkowych, celiakia, nowotwory płuc, okrężnicy oraz pęcherza, czy zapalenie trzustki (Stoller 2011).

### 2.3.1 Choroby płuc

Objawy oddechowe u pacjentów z niedoborem A1AT są takie same jak te występujące u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) bez niedoboru tego białka, jednak pojawiają się one w młodszym wieku – pomiędzy 20. a 50. rokiem życia. Do najwcześniejszych objawów należą: skrócenie oddechu występujące po średniej aktywności fizycznej, świszczący oddech (podczas zakażenia dróg oddechowych – 76% oraz bez objawów zakażenia – 65%), uporczywy kaszel, nawracające infekcje czy nieustanna produkcja plwociny. Ponadto w historii leczenia mogło występować podejrzenie astmy i/lub alergii, czy częste infekcje zatok (Kaczor 2012, Valiulis 2014). Spośród pacjentów z genotypem PiZZ włączonych do polskiego rejestru chorych z niedoborem A1AT, u 33% występowała przewlekła obturacyjna choroba płuc, u 13% rozstrzenie oskrzeli, u 11% astma, u 11% rozedma, u 10% przewlekłe zapalenie oskrzeli, a u 22% inne schorzenia (Chorostowska-Wynimko 2015b).

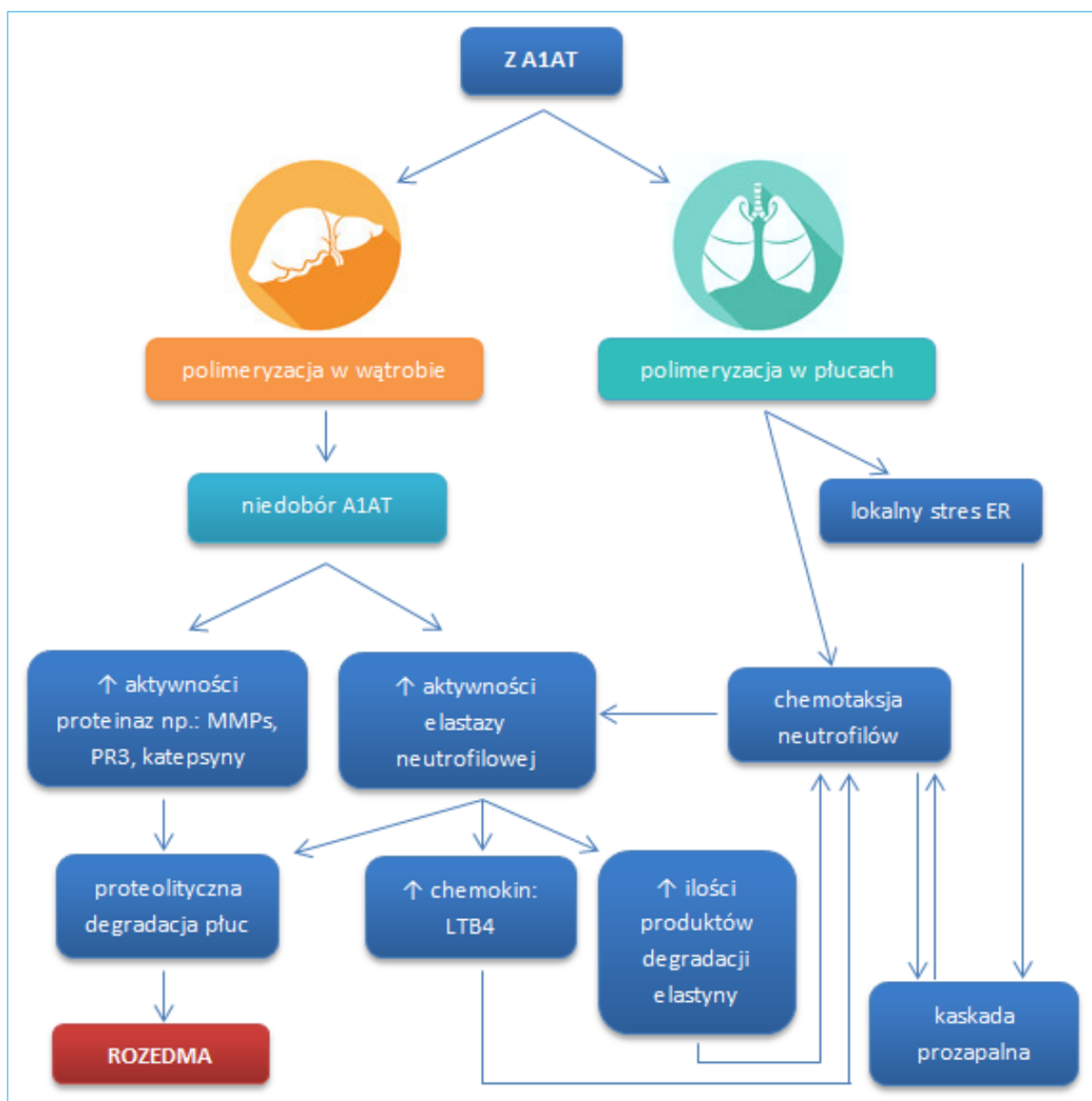
#### Rozedma płuc

Rozedma (*emphysema*) to zwiększenie przestrzeni powietrznych położonych dystalnie od oskrzelika końcowego ze zniszczeniem ścian pęcherzyków płucnych. Rozedma może być powiązana z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny, zwłaszcza jeśli występuje we wcześniejszym wieku (około 30. roku życia u pacjentów palących tytoń lub około 45. roku życia u niepalących), niż to ma miejsce u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (Pierzchała 2021). Typowo, rozedma występuje w środkowej części zrazika a zmiany rozedmowe obejmują głównie górne płaty płuc. U chorych z wrodzonym niedoborem A1AT dochodzi natomiast do rozedmy całej powierzchni zrazika (rozedma panlobularna), a zmiany zlokalizowane są w dolnych płatach płuc (Kaczor 2012, Pierzchała 2021).

Mechanizm prowadzący do wystąpienia rozedmy u osób z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny jest skomplikowany (co przedstawiono na schemacie poniżej). Polimeryzacja wariantów Z białka A1AT w płucach powoduje wystąpienie lokalnego stresu siateczki śródplazmatycznej (ER) i uruchomienie kaskady prozapalnej, w tym zwiększenia chemotaksji neutrofilów. Również same polimery białka A1AT są

chemoatraktantami neutrofilów. Polimeryzacja A1AT powoduje obniżenie stężenia A1AT w osoczu i płucach pociągając za sobą niekontrolowany wzrost aktywności elastazy neutrofilowej. Działanie tego enzymu powoduje nadaktywność innych proteaz, czego wynikiem jest proteolityczna degradacja tkanek płuc, a w konsekwencji rozedma. Dodatkowo, produkty degradacji elastyny i chemokiny mogą wywoływać napływ neutrofilów i przyspieszać niszczenie nabłonków (Brebner 2013).

Rysunek 4 Mechanizm prowadzący do wystąpienia rozedmy u osób z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny (za Brebner 2013, zmodyfikowano).



ER – siateczka śródplazmatyczna; LTB4 – leukotrien B4; MMPs – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej; PR3 – proteinaza 3.

### Rozstrzenie oskrzeli

Rozstrzenie oskrzeli (ang. *bronchiectasis*) to nieodwracalne poszerzenie światła oskrzeli spowodowane uszkodzeniem ich ścian. Wyróżnia się rozstrzenie wrodzone, do których zaliczane są te spowodowane niedoborem alfa-1 antytrypsyny, oraz nabyte (*Pierzchała 2021*). Wyniki badań, określających skalę związku pomiędzy wystąpieniem rozstrzeni a niedoborem A1AT, przynoszą zróżnicowane rezultaty i szacowane są na podstawie rejestru prowadzonego przez *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) na 2% z przebadanych osób (*Stoller 2011*). Rozstrzenie oskrzeli mogą występować bez koegzystencji z rozedmą płuc (*Campos 2014*).

### Chroniczne zapalenie oskrzeli

Z danych zebranych w rejestrach chorych na wrodzony niedobór alfa-1 antytrypsyny wynika, że wzmożone odpluwanie plwociny występuje u 43% pacjentów, nawet u tych, którzy nie palili papierosów. Dodatkowo u pacjentów tych częściej występują zaburzenia przepływu powietrza i bardziej rozległa rozedma niż u pacjentów niewykazujących takich objawów, pomimo podobnego wieku oraz historii palenia (*Needham 2004*).

#### 2.3.1.1 Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju powikłań płucnych

Stopień zmian w obrębie płuc różni się pomiędzy pacjentami z tym samym fenotypem niedoboru A1AT oraz bliźniętami o tym samym fenotypie, co skłoniło badaczy do prześledzenia i powiązania częstości występowania i rozwoju tych zmian z istnieniem czynników środowiskowych.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju rozedmy oraz zaburzeń przepływu powietrza u pacjentów z niedoborem A1AT jest aktywne palenie (*Needham 2004*), powodujące utlenianie i proteolityczną inaktywację alfa-1 antytrypsyny (*Ghouse 2014*). Rozwój ciężkiej choroby płuc może zostać przyspieszony o 19 lat w porównaniu z pacjentami niepalącymi (*Ghouse 2014*). Wydaje się ponadto, że istnieje zależny od dawki związek pomiędzy paleniem papierosów, a zmianami w FEV<sub>1</sub> (*Needham 2004*) – tempo spadku FEV<sub>1</sub> jest cztery razy większe u osób palących z niedoborem A1AT (*Ghouse 2014*). Także infekcje dolnych dróg oddechowych mogą wpływać na przebieg choroby, prowadząc do nasilenia objawów kaszlu czy świszczącego oddechu. Pogorszenie jest szczególnie zauważalne w grupie pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią choroby (*Needham 2004*).

Wśród czynników środowiskowych, które mogą być związane z nasileniem objawów płucnych, szczególnie u osób niepalących oraz starszych, wymieniane są: użytkowanie grzejników naftowych, praca na roli oraz praca zawodowa z ekspozycją na opary, gazy czy pył. Niezbędne są jednak dalsze badania w celu określenia wpływu pojedynczych czynników oraz grup, które są najbardziej podatne na ich działanie (*Needham 2004*). Ponadto stwierdzono, iż wiek, płeć oraz wcześniejsze objawy świszczącego oddechu należą do niezależnych predyktorów obniżenia czynności płuc (badanie przeprowadzone na 225 pacjentach o fenotypie Pi, którzy nigdy nie palili), chociaż związek między wiekiem a wielkością zmian w czynności płuc jest mniej zrozumiały z powodu innych czynników, które zaburzają wyniki (*Needham 2004*).

### 2.3.2 Choroby wątroby

Tylko u niewielkiej grupy pacjentów z niedoborem alfa-1 antytrypsyny rozwijają się manifestacje wątrobowe. Szczególnie narażeni na ich wystąpienie są chorzy o fenotypie PiZZ (objawy pojawiają się u 10-15% pacjentów). Najczęściej do rozwoju manifestacji wątrobowych dochodzi w młodym wieku, w postaci noworodkowego zapalenia wątroby (cholestazy wewnątrzwątrobowej noworodków), jednak u większości pacjentów objawy ustępują z czasem. U części pacjentów uszkodzenie wątroby pogłębia się, doprowadzając do jej marskości (*Bakuła 2008*).

#### Manifestacje wątrobowe u płodów

Gromadzenie się A1AT w hepatocytach i ich uszkodzenie jest możliwe od momentu podjęcia funkcji syntezy tego białka przez te komórki, a więc już w życiu płodowym. Złogi A1AT wykrywano już u 20-tygodniowych płodów. Występowanie objawów choroby już w pierwszych dniach lub tygodniach życia oraz niska masa urodzeniowa większości noworodków z uszkodzeniem wątroby potwierdza tezę o niedoborze A1AT jako chorobie płodu (*Bakuła 2010*). Najczęstszą manifestacją niedoboru A1AT u chorych z fenotypem PiZZ w wieku noworodkowym i wczesnoniemowlęcym jest cholestaza wewnątrzwątrobowa (*Jakubczyk 2008*). Polega ona na zwiększeniu stężenia kwasów żółciowych we krwi i tkankach na skutek zaburzeń ich wydzielania z hepatocytów lub przepływu przez wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (*Juszczak 2014*). W badaniu przedmiotowym stwierdza się zazwyczaj także powiększenie wątroby (*Bakuła 2010*). Według badań Svegera u 50% pacjentów w wieku niemowlęcym stwierdzano także podwyższenie aktywności transaminaz, a u 6% chorych różnego stopnia uszkodzenie komórki wątrobowej z hepatomegalią. Po 12 latach obserwacji u 2-3% przebadanych pacjentów rozpoznano marskość wątroby (*Sveger 1976*). Według innych badań u noworodków mogą występować także acholiczne stolce. Charakterystyczne są także nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych: aminotransferazy alaninowej (ALAT),

aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i gammaglutamylotransferazy (GGTP), które mogą utrzymywać się przez wiele lat (*Jakubczyk 2008*). Do innych objawów należą swędzenie całego ciała, krwawe wymioty lub krwawe lub czarne stolce, zażółcenie skóry i białek oczu. Chorzy mogą także rosnąć i przybierać na wadze wolniej niż inne dzieci w tym wieku (*Valiulis 2014*). U większości noworodków objawy cholestazy wewnątrzwątrobowej ustępują w wieku 4 miesięcy. Stwierdzenie w wycinku wątroby włóknienia przestrzeni wrotnych oraz tworzenia się mostków włóknistych świadczy o wczesnej marskości wątroby i pogarsza rokowania pacjentów (do 10. roku życia z jej powodu umiera 14,2-57% pacjentów, a u 10-61,5% żyjących stwierdza się przewlekłe schorzenia wątroby) (*Jakubczyk 2008*).

W badaniu wycinków wątroby u dzieci w wieku do 2 lat stwierdza się obecność łagodnego włóknienia wrotnego lub łagodnego włóknienia wrotnego z tworzeniem mostków włóknistych między przestrzeniami wrotnymi. Można także zaobserwować marskość, a prawie we wszystkich biopsjach wątroby obecne jest stłuszczenie. Objawami, dzięki którym można rozpoznać niedobór A1AT u dzieci starszych są hepatomegalia, podwyższona aktywność transaminaz czy żółtaczka. W każdym wieku pierwszą manifestacją choroby mogą być powikłania nadciśnienia wrotnego: hypersplenizm, splenomegalia, wodobrzusze, encefalopatia oraz krwawienie z żyłaków przełyku. Opisywane są również pojedyncze przypadki występowania raka wątrobowokomórkowego u dzieci (*Bakuła 2010*).

#### Manifestacje wątrobowe u dorosłych

Po 50. roku życia wzrasta ponownie ryzyko powikłań wątrobowych w postaci marskości i raka wątrobowokomórkowego. Objawy niedoboru A1AT u osób starszych mogą być zbliżone do występujących w innych przewlekłych chorobach wątroby tj. autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby wywołane lekami, przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby czy choroba Wilsona (*Kaczor 2012*).

#### 2.3.2.1 Czynniki zwiększające ryzyko rozwoju powikłań wątrobowych

Wystąpienie powikłań wątrobowych możliwe jest przede wszystkim u homozygot PI\*ZZ. Nieznane są, oprócz płci męskiej, inne czynniki predysponujące do wystąpienia raka wątroby u dorosłych i dzieci z homozygotycznym niedoborem A1AT. Brak jest również danych wskazujących na obecność czynników zawodowych przyczyniających się do rozwoju przewlekłej choroby wątroby u chorych z niedoborem A1AT. U heterozygotycznych nosicieli allelu PI\*Z ryzyko marskości wątroby jest mniejsze, a do rozwoju marskości i raka wątrobowokomórkowego mogą się przyczyniać toksyczne uszkodzenie wątroby przez

alkohol i zakażenie wirusowe (zwłaszcza zapalenie wątroby typu C). W przypadku wariantu PI\*S dowody, że predysponuje do choroby wątroby są słabe (*Kaczor 2012*).

### 2.3.3 Powikłania ze strony innych układów

#### Martwicze zapalenie tkanki tłuszczowej (*panniculitis*)

Zapalenie tkanki podskórnej jest rzadką manifestacją wrodzonego niedoboru A1AT. Zwykle charakteryzuje się ciężkim przebiegiem, co pozwala na odróżnienie go od zapaleń tkanki podskórnej o innej etiologii. Typowymi objawami są zapalne guzy i/lub blaszki, w obrębie których dochodzi do tworzenia się ognisk martwicy, ropni i przetok z oleistą wydzieliną (*Maciejowska-Radomska 2011*). W obrazie histopatologicznym zwykle nie obserwuje się zmian w obrębie naskórka, a jednym z pierwszych objawów jest naciek neutrofilów pomiędzy wiązkami kolagenu w warstwie siatkowej skóry, który powoduje degenerację kolagenu oraz martwicę zrazików tłuszczowych (*Lyon 2010*). Zmiany te zlokalizowane są zwykle na kończynach i tułowiu. Często towarzyszą im także inne objawy ogólne oraz gorączka. Najczęściej do tego typu manifestacji choroby dochodzi u pacjentów z fenotypem ZZ (*Lyon 2010, Maciejowska-Radomska 2011*). W przypadku pozostałych pacjentów opisano tylko nieliczne przypadki: 5 spośród nich dotyczyło chorych z mutacją MZ, 6 przypadków dotyczyło chorych o fenotypie MS, a tylko pojedyncze doniesienia dotyczyły chorych o fenotypie SS i SZ (*Maciejowska-Radomska 2011*). Szacuje się, że zapalenie tkanki podskórnej występuje w 1 na 1000 przypadków (*Campos 2014*). Większość pacjentów z tą manifestacją stanowiły kobiety, a wiek pacjentów wahał się od 7 do 73 lat, jednak większość przypadków obserwowano pomiędzy 30. a 60. rokiem życia (*Rajpara 2010*).

#### Zapalenie naczyń

U pacjentów z układowym zapaleniem naczyń, zwłaszcza u tych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub obecnymi przeciwciałami przeciwko proteinazie 3, częściej stwierdzano fenotyp niedoborowy A1AT. Na podstawie badań sugeruje się, że niedobór A1AT może przyczyniać się do rozwoju zapalenia naczyń (*Needham 2004*). Obniżenie stężenia alfa-1 antytrypsyny powoduje wzrost aktywności proteinyazy 3, co z kolei przyczynia się do produkcji autoprzeciwciał anty-proteinaza 3 odpowiedzialnych za patomechanizm w obrębie naczyń (*Chorostowska-Wynimko 2013*). Wykazano zwiększoną częstość występowania allelu PI\*Z wśród osób z zapaleniem naczyń i z przeciwciałami c-ANCA. W zawężonej grupie chorych z ziarniniakowatością Wegenera wynosi ona 5-27%, a występowanie allelu Z wiąże się z poważniejszym rokowaniem klinicznym u tych chorych. Niemniej u homozygot Z nie stwierdzono

zwiększonego występowania przeciwciał ANCA skierowanych przeciwko mieloperoksydazie lub protei-  
nazie 3, a zatem sam niedobór A1AT nie wystarczy, by doszło do rozwoju choroby i być może stanowi  
wtórny czynnik w patogenezie zapaleń naczyń (*Kaczor 2012*).

#### Choroby układu krążenia

Istnieje teoria na temat powiązania pomiędzy niedoborem A1AT a tętniakiem aorty, które miałyby wy-  
nikać z niezachowanej aktywności elastazy, jednak nie jest ono dobrze udokumentowane badaniami.  
Fenotypy Pi\*Z oraz PiMZ są powiązane z obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi u mężczyzn, a dodatkowo  
wystąpienie fenotypu PiMZ może być powiązane z obniżaniem ryzyka wystąpienia choroby niedokrwien-  
nej naczyń mózgu lub choroby niedokrwiennej serca (*Needham 2004, Duckers 2010*).

#### Choroby nerek

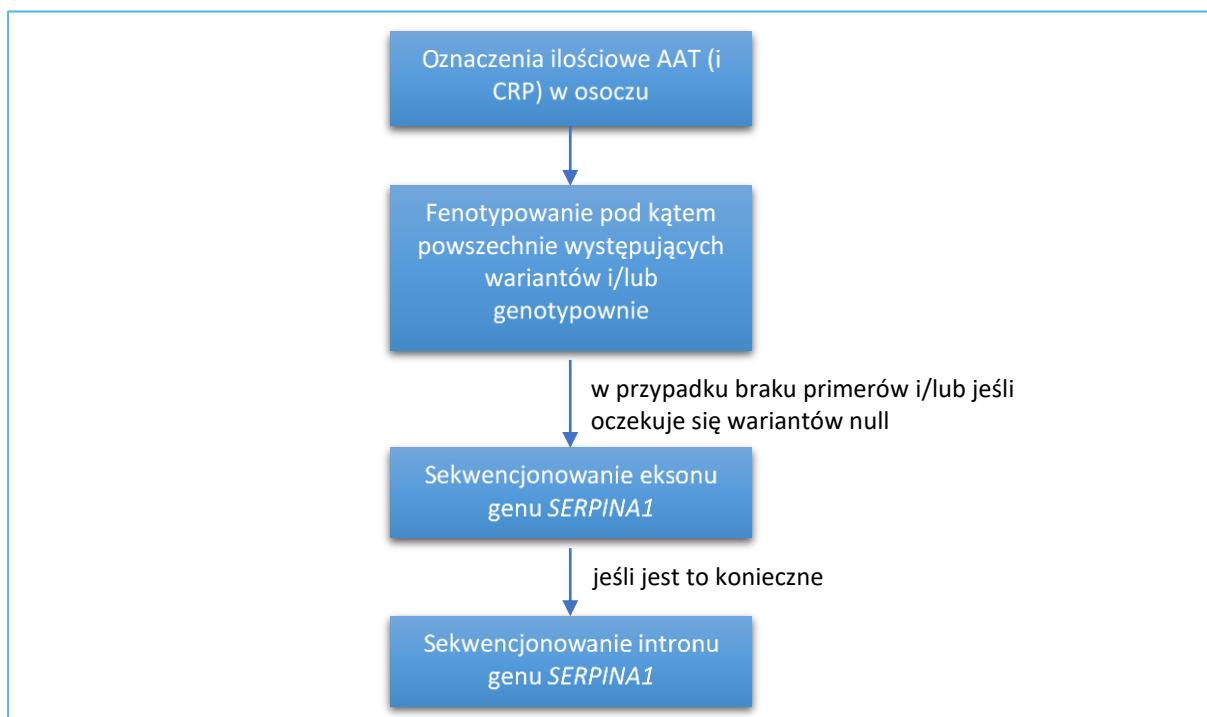
Istnieje wiele opisów przypadków chorych z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny oraz kłębusz-  
kowym zapaleniem nerek. Jednakże, w większości przypadków, u osób tych rozwijały się także manife-  
stacje wątrobowe a choroba nerek mogła być tylko następstwem już istniejącej choroby wątroby. Także  
u pacjentów z zapaleniem naczyń pozytywnym pod względem obecności antyneutrofilowych przeciwi-  
ciał cytoplazmatycznych może dochodzić do rozwoju chorób nerek (*Needham 2004*).

## 2.4 Rozpoznanie

W 2016 roku grupa robocza powołana przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc opra-  
cowała „Zasady postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa-1  
antytrypsyny” (*Chorostowska-Wynimko 2016*),, natomiast w 2017 roku eksperci *European Respiratory  
Society* wydali stanowisko dotyczące zasad postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wro-  
dzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny (*ERS 2017*). W poniższym rozdziale przedstawiono najważniej-  
sze wnioski z obu dokumentów. Proponowany schemat postępowania diagnostycznego przy podejrze-  
niu niedoboru alfa-1 antytrypsyny przedstawiono poniżej.



Rysunek 5. Schemat postępowania diagnostycznego wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny (ERS 2017).



Diagnostykę wrodzonego niedoboru A1AT należy wykonać u dorosłych chorych z rozpoznaniem:

- rozedmy płuc, zwłaszcza o wczesnym początku (< 45. roku życia);
- objawowej postaci POChP, niezależnie od narażenia na dym tytoniowy;
- astmy oskrzelowej z cechami utrwalonej obturacji oskrzeli;
- u pacjentów z potwierdzoną w badaniach czynnościowych nieodwracalną obturacją i narażeniem na czynniki zawodowe lub dym tytoniowy, objawowych lub nie;
- rozstrzenia oskrzeli o niejasnej etiologii;
- zapalenia naczyń, przebiegającego z obecnością cytoplazmatycznych przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (c-ANCA, ang. *cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*);
- choroby wątroby o niejasnej etiologii;
- martwiczego zapalenia tkanki podskórnej (*necrotizing panniculitis*).

Badanie należy także wykonać u krewnych chorych z potwierdzonym niedoborem A1AT oraz u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku jednego z wymienionych wyżej schorzeń (Chorostowska-Wynimko 2016).

Diagnostyka wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny opiera się o zastosowanie kombinacji metod ilościowych oraz jakościowych takich jak: pomiar stężenia A1AT, fenotypowanie, genotypowanie oraz, jeśli to konieczne, analiza sekwencji DNA. Rozpoznanie niedoboru A1AT powinno zostać potwierdzone co najmniej dwiema metodami diagnostycznymi (*Chorostowska-Wynimko 2016, ERS 2017*).

### Pomiar stężenia alfa-1 antytrypsyny

Pomiaru stężenia A1AT w surowicy lub osoczu krwi osób z podejrzeniem niedoboru dokonuje się przy użyciu metod immunologicznych immunonefelometria (metoda z wyboru – immunonefelometria) (*Chorostowska-Wynimko 2016, ERS 2017*) lub kolorymetrycznych (*Chorostowska-Wynimko 2016*).

Prawidłowe wartości stężenia A1AT wynoszą 83-220 mg/dl dla oznaczeń wykonanych metodą immunonefelometryczną (*Chorostowska-Wynimko 2016*). Stężenie progowe (ochronne) A1AT, które odróżnia wariant genotypu niedoborowego od prawidłowego wynosi 24,4  $\mu\text{mol/l}$  (1,1 g/l) (*ERS 2017*). Czułość tego badania wynosi 73,4%, a swoistość 88,5%. Przy interpretacji wyników należy uwzględnić, że A1AT to białko ostrej fazy i przez to w określonych sytuacjach (np. przy obecności chorób współistniejących) może mieścić się w przedziale wartości prawidłowych i zmieniać w czasie u pacjentów z genotypem niedoborowym. To ograniczenie można częściowo korygować poprzez jednoczesny pomiar stężenia białka C-reaktywnego (CRP) (*Kaczor 2018*). Pogłębienie diagnostyki należy rozważyć u osób z niskim prawidłowym stężeniem A1AT (90-130 mg/dl), szczególnie w przypadku współistnienia chorób układu oddechowego lub wątroby (*Chorostowska-Wynimko 2016*).

### Fenotypowanie

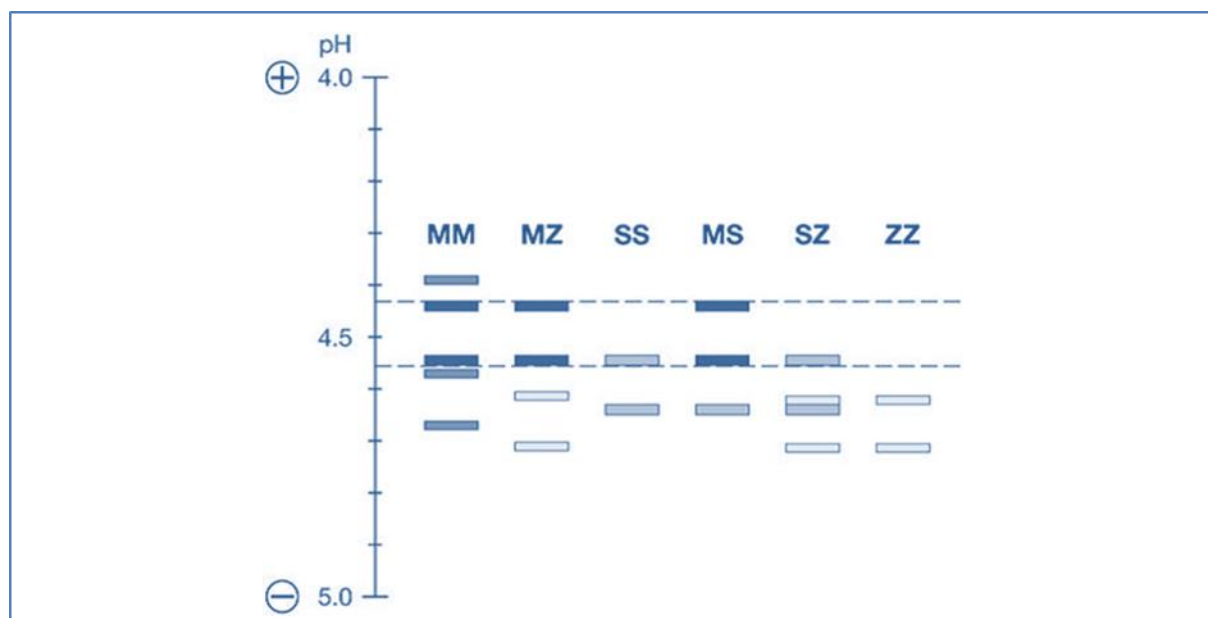
Fenotypowanie A1AT może być przeprowadzane w próbkach osocza, surowicy, ale także w plamach krwi. Najpowszechniej wykorzystywaną metodą określania fenotypu A1AT jest technika ogniskowania izoelektrycznego (IEF).

Technika ta wykorzystuje zmiany w właściwościach fizykochemicznych poszczególnych wariantów cząsteczki alfa-1 antytrypsyny, które można zidentyfikować metodą elektroforezy w żelu poliakrylamidowym w gradiencie pH 4,2 do 4,9. Cząsteczka białka A1AT obdarzona jest ładunkiem elektrycznym, będącym sumą ładunków, jakie posiadają dysocjujące grupy aminokwasów budujących łańcuch polipeptydowy. Dla każdego białka można więc podać punkt izoelektryczny (pI), czyli taką wartość pH, przy którym ładunek sumaryczny wynosi zero. Technika ogniskowania izoelektrycznego, wykorzystująca tę właściwość, pozwala na rozdział cząsteczek białka zgodnie z ich wartościami pI. Kierunek i prędkość wędrówki

cząsteczek białka uwarunkowane są wielkością ładunku elektroforetycznego w momencie startu, wartością pI, a także w pewnym stopniu rozmiarem cząsteczki. Białka zatrzymują swoją wędrówkę w polu elektrycznym w takim punkcie żelu, w którym pH odpowiada punktowi izoelektrycznemu (Kaczor 2007a, Kaczor 2007b, Kaczor 2012).

W obrazie elektroforetycznym wszystkich homozygotycznych typów A1AT obserwuje się występowanie przynajmniej 5 widocznych pasm, których punkty izoelektryczne mieszczą się w granicach 4,2-4,9. Właściwości te wykorzystano dla zróżnicowania odmian genetycznych inhibitora proteaz i stworzenia systemu PI (Struniawski 2008), co przedstawiono schematycznie poniżej.

Rysunek 6 Poglądowy obraz poszczególnych wariantów A1AT w czasie ogniskowania elektroforetycznego (za Rachelefsky 2008, zmodyfikowano).



Ogniskowanie izoelektryczne pozwala na zidentyfikowanie prawie wszystkich wariantów A1AT, z wyjątkiem wariantów *null* (Kaczor 2007a, Kaczor 2007b, Kaczor 2012, Kaczor 2012, Chorostowska-Wynimko 2010). W przypadku wariantów M, Z, S, jak i innych wariantów genetycznych różnica ładunku elektrycznego między tymi białkami zależy od podstawnika aminokwasowego. Zmiany w składzie aminokwasowym cząsteczki sprawiają, że cząsteczki PiZ i PiS ogniskują bliżej katody (Struniawski 2008).

Pomimo to, metoda ogniskowania izoelektrycznego jest dosyć trudna technicznie i bardzo czasochłonna. Ze względu na znaczną liczbę wariantów A1AT, glikozylację cząsteczki, a także fakt, że rzadko występujące odmiany A1AT mogą mieć identyczne lub nieznacznie różniące się wartości punktów

izoelektrycznych, prawidłowa interpretacja wyników wymaga dużego doświadczenia (*Kaczor 2007a, Kaczor 2007b, Kaczor 2012*) oraz dużej liczby standardów, które nie są dostępne komercyjnie (*Chorostowska-Wynimko 2010*). Warty podkreślenia jest także fakt, że IEF może generować fałszywe wyniki u chorych leczonych terapią substytucyjną, gdzie wykrywano są zarówno natywne jak i terapeutyczne białko (*Kaczor 2007a, Kaczor 2007b, Kaczor 2012*).

Innymi technikami elektroforetycznymi, które można stosować w fenotypowaniu są między innymi elektroforeza w kwaśnym żelu skrobiowym, w żelu agarozowym czy kapilarne ogniskowanie izoelektryczne (CIEF, z ang. *capillary isoelectric focusing*) (*Struniawski 2008*).

### Genotypowanie

Dzięki poznaniu podłoża molekularnego niedoboru alfa-1 antytrypsyny możliwe było opracowanie testów genetycznych służących do rozpoznania tego zaburzenia. Większość z nich opiera się na identyfikacji nieprawidłowości w obrębie genu kodującego A1AT, odpowiedzialnych za powstanie deficytu oraz umożliwia rozpoznanie nosicielstwa mutacji z niemal 100% pewnością. Większość badań diagnostycznych przeprowadzana jest w kierunku wykrycia dwóch najczęściej występujących mutacji – Z i S (*Chorostowska-Wynimko 2010*).

Podstawowym materiałem pobieranym od pacjentów w celu wykonania analizy jest genomowe DNA wyizolowane z leukocytów krwi obwodowej, jednak alternatywnym źródłem mogą być komórki innej tkanki, próbka krwi na bibule oraz surowica. W badaniach prenatalnych materiał genetyczny dziecka izolowany jest z komórek płynu owodniowego (amniocytów) (*Struniawski 2008*).

Podstawą większości metod identyfikacji mutacji jest analiza odpowiedniego regionu DNA powielanego w reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, z ang. *polymerase chain reaction*). Reakcja ta jest metodą wyjściową dla większości badań np. łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (z ang. *real-time PCR*) czy analizy restrykcyjnej produktów PCR (PCR-RFLP, z ang. *restriction fragment-length polymorphism PCR*) (*Struniawski 2008*), stosowanych podczas wykrywania znanych i częstych alleli. Metody te nie pozwalają jednak na wykrycie rzadkich lub nieznanymi mutacji (w tym wariantów *null*) (*Kaczor 2007a, Kaczor 2007b, Kaczor 2012, ERS 2017*).

### Analiza sekwencji DNA

Analiza sekwencji DNA pozwala na ustalenie obecności mutacji nukleotydowych, a więc określenie wariantów genetycznych w analizowanym fragmencie DNA. Ponieważ metoda ta jest kosztowna

i pracochłonna, nie stosuje się jej rutynowo a jedynie w przypadkach podejrzenia rzadkich lub nowych wariantów alfa-1 antytrypsyny (*Chorostowska-Wynimko 2010*). Dlatego w celu wykluczenia rzadkich alleli niedoborowych lub wariantów *null* genotypowanie powinno być interpretowane łącznie z wynikiem pomiaru stężenia A1AT w surowicy, a w przypadku podejrzenia ich występowania dalsza diagnostyka powinna obejmować skryning *locus* genu A1AT i sekwencjonowanie bezpośrednie (*Kaczor 2007a, Kaczor 2007b, Kaczor 2012*).

## 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

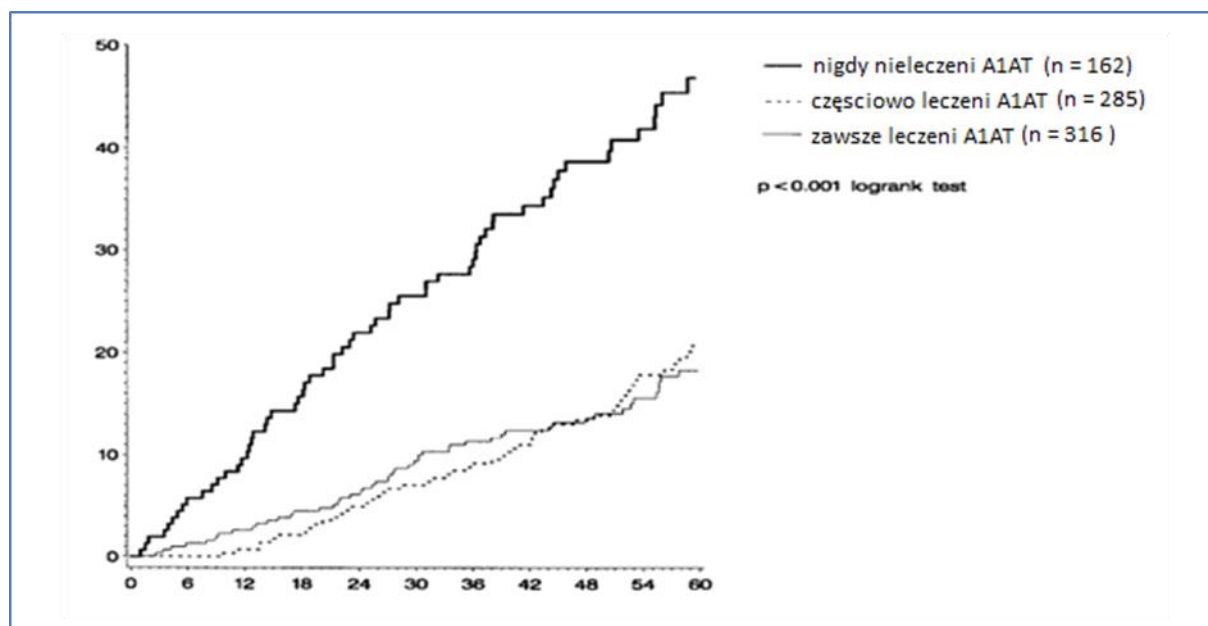
Ze względu na fakt, iż wrodzony niedobór alfa-1 antytrypsyny charakteryzuje się mnogością genotypów oraz narządów, w których może dojść do manifestacji choroby, jest stosunkowo rzadko prawidłowo diagnozowany w praktyce klinicznej. Zazwyczaj od momentu wystąpienia pierwszych objawów choroby do potwierdzenia diagnozy mija kilka lat (*Fregonese 2008*). Na podstawie danych literaturowych oszacowano, iż średnio opóźnienie to wynosi 6,3-7,2 lat (*Rahaghi 2012*). Wśród polskich chorych średni wiek w momencie diagnozy wynosił w 2014 r.  $49,9 \pm 14,5$  lat (*Chorostowska-Wynimko 2015b*). Prawie 80% chorych diagnozowana jest na podstawie występujących objawów płucnych, w porównaniu do 3% pacjentów zdiagnozowanych w oparciu o objawy wątrobowe (*Camelier 2008*). Mediana przeżycia całkowitego wynosi 54,5 lat (*Seersholm 1994a*).

Aż do drugiej dekady życia najczęstszą manifestacją choroby są zaburzenia pracy wątroby (np. przejawiające się w odchyleniach w wynikach prób wątrobowych), rzadko natomiast dochodzi do rozwoju chorób płuc (*Camelier 2008, Fregonese 2008*). W dzieciństwie objawy kliniczne uszkodzenia wątroby (przedłużona żółtaczką – do 1-2 miesięcy lub powiększenie wątroby) występują tylko u 10% chorych z A1ATD, jednak u osób z fenotypem ZZ mogą być one przyczyną krańcowej niewydolności wątroby, która wymaga przeszczepu (*Kaczor 2012*).

Z kolei w czasie dorosłego życia u większości chorych z wrodzonym niedoborem A1AT (83%) nie obserwuje się manifestacji klinicznych w wątrobie (*Fregonese 2008*) a w płucach. Objawowa POChP u chorych z wrodzonym niedoborem A1AT rozwija się zwykle u osób w średnim wieku – rzadko przed 25 r.ż., a zwykle pomiędzy 32. a 41. r.ż. u osób z paleniem tytoniu w wywiadzie (*Kaczor 2012*). Na rozwój powikłań płucnych najbardziej narażone są osoby o fenotypie PiZZ (96% przypadków), a w dalszej kolejności osoby heterozygotyczne pod względem allelu Z lub alleli rzadkich (*Camelier 2008*). Przez długi czas uważano, że najsilniejszym predyktorem przeżywalności u pacjentów z manifestacjami płucnymi choroby jest FEV<sub>1</sub>. U chorych z FEV<sub>1</sub> poniżej 20% wartości należytnej przyjmuje się śmiertelność w ciągu 2 lat na

poziomie 40%, jeśli nie przeprowadzono u nich przeszczepienia płuc. U pacjentów, u których wykryto chorobę w ramach wskazań w wywiadzie rodzinnym, a którzy nigdy nie palili, przewiduje się powrót do stanu sprzed choroby (Fregonese 2008). Obecnie uważa się, że śmiertelność wśród chorych można pośrednio ocenić analizując wyniki pomiaru densytometrycznej gęstości tkanki płuc (EMA 2015). Analizując krzywe przeżycia chorych z rejestru National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) widoczne staje się, że przeżycie wśród chorych z powikłaniami płucnymi ulega istotnej poprawie po zastosowaniu jedynej możliwej terapii przyczynowej, jaką stanowi dożylnie podanie inhibitor alfa1 proteinyazy (Vreim 1998, Wykres 1).

Wykres 1 Krzywe przeżycia Kaplan-Meier chorych z wrodzonym niedoborem A1AT włączonych do rejestru NHLBI (podgrupa z wyjściową wartością FEV1 < 50% wartości należnej; za Vreim 1998, zmodyfikowano).



Ryzyko rozwoju powikłań wątrobowych wzrasta ponownie po 50 r.ż. (30-40% chorych) (Kaczor 2012). Marskość wątroby u osób dorosłych może wystąpić w każdym okresie, najczęściej (> 15%) w wieku > 50 lat, przeważnie niepalących, u których nie doszło do rozwoju nasilonej rozedmy i POChP, stanowiącej przyczynę przedwczesnego zgonu (Kaczor 2012). Rokowanie u tych pacjentów jest zazwyczaj złe, ze średnią przeżywalnością 2 lat od momentu postawienia diagnozy o marskości i wyraźnym wskazaniem do przeszczepienia wątroby (Fregonese 2008, Kaczor 2012). 5-letnia przeżywalność po przeszczepieniu wątroby szacowana jest na 83% (Dickens 2011). Współczynnik ryzyka rozwoju pierwotnego nowotworu wątroby u pacjentów z niedoborem A1AT wynosi 5,0 (95% CI: 1,6; 15,8) (Needham 2004).

Obserwuje się zmniejszenie oczekiwanej długości życia wśród chorych z wrodzonym niedoborem A1AT w porównaniu z populacją ogólną (*Dawkins 2009*). Na podstawie danych z północnoamerykańskiego rejestru chorych wskaźnik 5-letniej śmiertelności wśród chorych z wrodzonym niedoborem A1AT wyniósł 19%, z czego niewydolność oddechowa była przyczyną 72% zgonów, a tylko 10% było spowodowanych marskością wątroby (*Camelier 2008*).

## 2.6 Epidemiologia

### Świat

Wrodzony niedobór A1AT jest jedną z najczęściej występujących wrodzonych chorób genetycznych w Europie. Dotychczas opisano i sklasyfikowano ponad 130 wariantów genetycznych A1AT, jednak większość jest spotykana rzadko, a jedynie cztery allele prawidłowe M1-M4 oraz dwa warianty deficytowe: Pi\*Z i Pi\*S są istotnie częściej obecne w populacji europejskiej (*Popławska 2013*). Występowanie fenotypu Pi\*ZZ szacuje się na 1:1500-3500 żywych urodzeń w większości populacji, przy czym obserwuje się gradient zmniejszania się częstości wariantu „Z” z północy na południe, a wariantu „S” z zachodu na wschód Europy, co wynika z genetycznego efektu założyciela (*Chorostowska-Wynimko 2010*). Choć występowanie wariantów tego genu opisywane jest we wszystkich rasach, częstość występowania allelu Pi\*Z różni się znacząco, będąc bardzo rzadką wśród Azjatów i Amerykanów pochodzenia meksykańskiego, niecodzienną u Afroamerykanów (2,6 na 1000 przypadków) i nieco częstszą u Amerykanów pochodzenia hiszpańskiego (9,1 na 1000 przypadków) i białych Amerykanów (14 na 1000 przypadków), co ma związek z migracją (*Fairbanks 2008*). Na podstawie ostatnich doniesień opartych na mapowaniu genu sugeruje się, że allel Pi\*Z pojawił się około 3 210 do 4 070 lat temu, w okresie neolitu (*Camelier 2008*).

### Europa

W badaniu, przeprowadzonym na grupie 75 390 osób pochodzących z 21 krajów, oceniono średnią częstość występowania fenotypu Pi\*ZZ w populacji europejskiej na 1:4727 (*Blanco 2006*). Według danych opublikowanych w 2002 roku liczbę chorych z niedoborem A1AT oszacowano na 3,4 mln osób w krajach Europy Północnej i Zachodniej (dane pochodziły z 58 państw). Wyższa jest częstość występowania allelu Z (14:1000), przy czym częstość pojawiania się homozygot ZZ wynosi około 1:5000. Wysokie jego częstości stwierdzono m.in. w północnej i zachodniej Szwecji (2,3-3,2%), Estonii oraz na Litwie, a także w

Danii. Najniższe częstości tego wariantu stwierdzono w południowych Włoszech oraz w Rosji (*Chorostowska-Wynimko 2016*).

## Polska

Dane na temat niedoboru w Polsce różnią się między sobą. W publikacji *Blanco 2006* oszacowano częstość występowania fenotypu PiZZ na 1:58319, co daje 662 osoby z tym fenotypem (przyjmując, że populacja polska liczy 38 626 349 osoby), zaś częstość występowania allelu S (przypadków na 1000 osób) oszacowano w tym badaniu na 15 (95% CI: 13; 17), a allelu Z na 4 (95% CI: 3; 5). Badanie to bazowało na wynikach sześciu prób przeprowadzonych na terenie Polski (*Kowalska 1994, Kowalska 1995, Pilacik 1988, Szczeklik 1974, Titenko-Holland 1992, Walter 1992*), obejmujących łącznie 9539 osób, dla których średni współczynnik czułości testu wyniósł 4,9. Warto zauważyć, że do badań włączano chorych w różnym wieku (np. w próbie *Kowalska 1995* oceniano noworodki), zdrowych (*Titenko-Holland 1992*) lub ze zdiagnozowanymi schorzeniami (do próby *Szczeklik 1974* włączano astmatyków).

W publikacji *Kaczor 2007* analizowano łącznie wyniki kilku niezależnie przeprowadzonych badań z lat 1992-2007 na 2653 osobach łącznie (Tabela 14). Szacowana na podstawie tych badań częstość występowania obu alleli wynosi 14,5 na 1000 urodzeń dla allelu S i 10,9 na 1000 urodzeń dla allelu Z (*Kaczor 2007*), co pozwala obliczyć częstość występowania fenotypu PiZZ na 1:9110. Jeśli przyjmiemy więc, że polska populacja liczy 38 milionów osób może być w niej około 4189 osób z tym fenotypem (*Chorostowska-Wynimko 2010*).

Tabela 2 Częstość występowania poszczególnych alleli genu A1AT w populacji Polskiej na podstawie opublikowanych badań (*Kaczor 2007, zmienione*).

Badanie	Liczba osób	Zastosowana metoda	PFS	Częstość występowania allelu (na 1 000 osób)	
				S (95% CI)	Z (95% CI)
Kaczor 2007	859	Genotypowanie (real-time PCR)	5,7	17,5 (11,6; 23,9)	10,5 (5,8; 15,7)
Walter 1992	423	IEF	4,2	16,5 (8,3; 26,0)	14,2 (7,1; 22,5)
Kowalska 1992, 1994	630	IEF	5,0	14,3 (7,9; 21,4)	14,3 (7,9; 21,4)
Kowalska 1995	741	IEF	3,9	9,4 (4,7; 14,8)	6,7 (2,7; 11,5)
Analiza łączna	2653	-	4,8*	14,5 (11,3; 17,9)	10,9 (8,3; 13,8)

IEF – ogniskowanie izoelektryczne (z ang. *isoelectric focusing*); PFS – współczynnik czułości testu (z ang. *precision factor score*); CI – przedział ufności (z ang. *confidence interval*);

\* średnia ważona.



Od 2010 r. w Polsce realizowany jest program badań przesiewowych obejmujący pacjentów z obstrukcyjnymi chorobami płuc, celowany na wykrycie osób z wrodzonym niedoborem A1AT, który, jak wydaje się, może dostarczyć najpełniejszych danych epidemiologicznych. Schemat diagnostyczny wykorzystywany w tym badaniu został zaadaptowany z wytycznych polskich opisanych w publikacji *Chorostowska-Wynimko 2010*. Pomiedzy 2010 a 2014 r. przeanalizowano 2525 próbek – wyniki tych analiz przedstawiono w poniższej tabeli (stan na dzień 31 grudnia 2014 r.) (*Chorostowska-Wynimko 2015a*).

Tabela 3 Charakterystyka demograficzna chorych włączonych do polskiego rejestru osób z niedoborem A1AT (*Chorostowska-Wynimko 2015a*).

Fenotyp	N (%)	Mężczyźni (%)	Wiek (SD) [lata]	Odsetek niepalących	Stężenie A1AT w osoczu (SD) [mg/dl]	FEV <sub>1</sub> /FVC (SD) [%]
ZZ	36 (65%)	67%	49,4 (14,5)	22%	24,9 (7,5)	45 (20)
FM	9 (16,4%)	44%	59,1 (20,1)	65%	154 (25,7)	55 (25)
IM	5 (9,1%)	80%	59,7 (10,2)	45%	210 (104,6)	49 (24)
SZ	3 (5,5%)	67%	25	33%	59,8 (8,4)	63 (15)
MZ Bristol	1 (0,2%)	100%	78	0%	117	36
MX	1 (0,2%)	0%	58	100%	175	73

Na podstawie danych z rejestru (za okres 2010 – czerwiec 2014) oszacowano częstość występowania genotypu MM na 1/1,14, genotypu MZ na 1/12, MS na 1/38, ZZ na 1/470 i FM na 1/212. Z kolei oszacowana dla Polski częstość występowania genotypu PI\*S wyniosła 19,2 (95% CI: 11,3; 27,2), a genotypu PI\*Z 47,2 (95% CI: 34,9; 59,5) (*Chorostowska-Wynimko 2015*).

W innym polskim badaniu, prowadzonym w okresie styczeń 2014-wrzesień 2015, oceniano częstość występowania rzadkich wariantów A1AT, poddając w tym celu analizie poddano próbki pochodzące od 1 033 chorych z przewlekłymi zaburzeniami układu oddechowego (rozedmą, astmą oskrzelową, POChP, rozstrzeniami oskrzeli i przewlekłym zapaleniem oskrzeli), które zostały skierowane na badania diagnostyczne w kierunku wrodzonego niedoboru A1AT. W pierwszym etapie badania chorych diagnozowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w publikacji *Chorostowska-Wynimko 2010*, co pozwoliło na identyfikację 892 osób z fenotypem Pi\*MM i łącznie 132 osób z fenotypami Pi\*MS (n = 20), Pi\*MZ (n = 94), Pi\*ZZ (n = 16), Pi\*SZ (n = 2) lub Pi\*SS (n = 0), przy czym częstość występowania alleli PI\*S i PI\*Z wśród tych chorych oszacowano na odpowiednio 0,011 i 0,062. Dodatkowo u pięciu chorych zidentyfikowano warianty Pi\*FM (c.739C > T; p.Arg223Cys), a u czterech Pi\*IM (c.187C>T; p.Arg39Cys). W drugim etapie badania spośród chorych wybrano 100 osób (61 mężczyzn i 39 kobiet) z określonym zgodnie z protokołem (fenotyp prawidłowy [Pi\*MM] i stężenie A1AT w osoczu < 120 mg/dl) podejrzeniem występowania

rzadkich wariantów A1AT, u których wykonywano ponownie sekwencjonowanie Sangera w czterech eksonach (II, III, IV i V) genu *SERPINA1*. U jednego chorego zidentyfikowano wariant PI\*M2Oberburg (c.514G > T; p.Gly148Trp) oraz inną mutację (c.922G > T), która nie wpływała na zachorowanie (Duk 2016).

Wyniki badań przeprowadzonych na noworodkach przyniosły jednak odmienne rezultaty. Po przebadaniu 658 noworodków oszacowano częstość występowania allelu PI\*S na 7,6 na 1000 osób (95% CI: 1,7; 13,5) a allelu PI\*Z na 13,7 na 1000 osób (95% CI: 5,8; 21,5) (Chorostowska-Wynimko 2012). Zwiększenie próby do 4 984 chorych dzieci urodzonych pomiędzy wrześniem 2011 r. a październikiem 2013 r. na terenie województwa mazowieckiego (Warszawy, Radomia, Płocka i Ostrołęki) pozwoliło natomiast na oszacowanie częstości występowania allelu PI\*Z na 12,7 (95% CI: 9,4; 13,6) na 1 000 osób, a allelu PI\*S na 10,6 (95% CI: 8,6; 12,6) na 1 000 osób w populacji ogólnej noworodków. Oszacowano również częstości występowania poszczególnych genotypów: ZZ na 1/7 513 osób, SS na 1/8 843, a SZ na 1/4 075 niemowląt (Chorostowska 2014).

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Koszt społeczny rozumiany jako obciążenie systemu ubezpieczeń powszechnych, koszty ponoszone przez pacjentów czy też aspekty psychologiczne związane z chorobą w przypadku niedoboru alfa-1 antytrypsyny są trudne do oceny. Wynika to ze specyfiki tego schorzenia oraz ograniczonych danych w odniesieniu do populacji polskiej. Statystyki dotyczące absencji chorobowej oraz świadczeń społecznych prowadzone przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) sprawozdawane są zgodnie z jednostką chorobową, określoną kodem Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-10), a więc bezpośrednio ich odniesienie do kosztów związanych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny jest niemożliwe, gdyż schorzenie to klasyfikowane jest łącznie z innymi chorobami jako kod E.88. Ponadto stanem klinicznym, który w największym stopniu warunkuje niezdolność do pracy zawodowej u chorych z wrodzonym niedoborem A1AT jest rozedma płuc (ICD-10 J.43), a znaczna część chorych może mieć postawione rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (ICD-10 J.44), czy też zostać określona przez inne choroby układu oddechowego lub powikłania pozapłucne tej jednostki chorobowej. W związku z tym analiza danych, które są publikowane przez ZUS nie pozwala nawet na szacunkowe określenie obciążenia sektora finansów publicznych (ZUS 2021).

Trudno znaleźć w literaturze przedmiotu informacje dotyczące konsekwencji społeczno-ekonomicznych niedoboru alfa-1-antytrypsyny. W jednym z niewielu badań Anzueto i współ. przedstawiono problemy

związane z kosztami pośrednimi i bezpośrednimi leczenia osób chorych na tę chorobę. Jak zauważają autorzy, w związku z częstymi wizytami pacjenci często korzystają ze zwolnień lekarskich co wpływa na poziom otrzymywanego wynagrodzenia przy jednoczesnym wzroście potrzeb finansowych związanych z procesem leczenia. Ponadto osoby opiekujące się chorymi zgłaszają problemy natury psychicznej związane z dużym obciążeniem emocjonalnym. W opracowaniu podkreślono także rolę wczesnej diagnostyki, gdyż może ona pomóc w ograniczeniu rozwoju choroby, a także ułatwić kontrolę choroby poprzez unikanie ryzykownych zachowań, takich jak np. palenie tytoniu (*Anzuetto 2015*).

Biorąc pod uwagę, że główną manifestacją niedoboru alfa-1 antytrypsyny w wieku dorosłym są schorzenia płucne o obrazie klinicznym zbliżonym do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc można na tej podstawie zastosować analogię i przypuszczać, że podobne wartości dotyczą analizowanej populacji. Pośrednio o wielkości kosztów wiążących się z wystąpieniem powikłań płucnych u chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny można wnioskować na podstawie raportu uczelni Łazarskiego dotyczącej leczenia chorób płuc w Polsce. Liczba chorych z rozpoznaniem przewlekłej obturacyjnej choroby płuc sprawozdawana w 2012 r. wyniosła 513 876. Koszty udzielonych świadczeń wyniosły 160 mln zł w ramach NFZ, zaś świadczenia w ramach Funduszu Ubezpieczeń Społecznych (FUS) oraz koszty własne pracodawców związane z absencją chorobową 236 mln zł, przy czym aż 75,81% kosztów bezpośrednich ponoszonych przez NFZ dotyczyło hospitalizacji chorych. Skala obciążenia krajów Unii Europejskiej w roku 2011 z tytułu chorobowości na POChP obejmuje 23,3 mld euro kosztów opieki zdrowotnej, 25,1 mld kosztów utraconej produktywności oraz 93 mld euro kosztów lat życia skorygowanej o niepełnosprawność (1,69 mln lat). W roku 2012 w Polsce przeciętna skumulowana absencja chorobowa dla osoby z postawionym rozpoznaniem POChP wyniosła 28,07 dnia rocznie; jednocześnie przeciętna długość zaświadczenia lekarskiego wyniosła 12,46 dnia. Występowanie manifestacji płucnych w przebiegu niedoboru alfa-1 antytrypsyny często prowadzi również do inwalidztwa oddechowego, uniemożliwiającego samodzielne życie. W roku 2012 w ramach FUS świadczenia rentowe z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej przez POChP (kod ICD-10 J.44) pobierało 19,1 tysiąca świadczeniobiorców (koszt 211 mln zł) (*Łazarski 2014*), przy czym można sądzić, że w grupie tych chorych znajdują się osoby z populacji docelowej dla produktu leczniczego Respreeza®.

Niedobór alfa-1 antytrypsyny zaliczany jest do grupy chorób rzadkich, co związane jest z trudnościami w procesie diagnostycznym oraz dostępie chorych do specjalistycznej opieki zdrowotnej – generuje to zwiększenie kosztów pośrednich tej jednostki chorobowej. Ciężki przebieg oraz występowanie okresów zaostrzeń powoduje wzrost częstości hospitalizacji, co z kolei przekłada się na koszty bezpośrednie

leczenia. Częstość hospitalizacji chorych z przewlekłymi schorzeniami układu oddechowego ściśle wiąże się z wiekiem chorych oraz organizacją opieki zdrowotnej. Szacunkowy średni standaryzowany współczynnik hospitalizacji z powodu POChP w Unii Europejskiej wynosi około 200 na 100 000 mieszkańców rocznie. Dowiedziono również, że ponad trzymiesięczna hospitalizacja z powodu zaostrzeń zwiększa śmiertelność chorych na choroby płuc (Łazarski 2014). Należy więc dążyć do optymalizacji leczenia w taki sposób, by zmniejszyć liczbę pobytów szpitalnych, co pozwoli na obniżenie kosztów bezpośrednich i pośrednich oraz poprawi jakość życia chorych. Cel ten można osiągnąć odpowiednio wcześniej rozpoczynając leczenie przyczynowe – podawanie preparatów A1AT uzyskanych z ludzkiego osocza. W badaniu Barros-Tizón wykazano, iż podawanie dożylnie preparatów A1AT wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania ciężkich zaostrzeń objawowej POChP u chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny (n = 127) w okresie 18 miesięcy podawania leku w porównaniu z 18 miesiącami przed rozpoczęciem terapii (okresem leczenia objawowego). Dodatkowo w próbie tej wykazano, iż stosowanie leczenia zastępczego istotnie zmniejszało koszty leczenia chorych – o 24% (p < 0,05) wśród wszystkich chorych włączonych do badania oraz o 31% (p < 0,001) wśród chorych z ≥ 1 zaostrzeniem w okresie przed rozpoczęciem leczenia (n = 75) (Barros-Tizón 2012).

W badaniu opracowanym przez zespół pod przewodnictwem Jahnz-Różyk, w którym analizowano koszty POChP u pacjentów leczonych w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej podano, iż ponad 90% chorych na POChP było leczonych beta-2- mimetykami krótkodziałającymi (z ang. *short acting beta agonists*, SABA) lub długodziałającymi (z ang. *long acting beta agonists*, LABA). 84,3% otrzymywało cholinolityki, 61,1 % glikokortykosteroidy wziewne. W zaostrzeniu leczonym ambulatoryjnie wzrosła liczba chorych przyjmujących glikokortykosteroidy doustnie, antybiotyk, glikokortykosteroidy wziewne i mukolityki. Koszt samych leków stosowanych w leczeniu przewlekłym w skali 30 dni wynosi średnio 145,24 złotych, w zaostrzeniu leczonym ambulatoryjnie – 170,81 złotych, a w zaostrzeniu leczonym w szpitalu – 426 złotych. Pacjenci w Polsce odbywają średnio 2,94 wizyty ambulatoryjne, mają 333,1 dnia wolne od zaostrzeń choroby w roku, średnio 57,1% szczepi się przeciwko grypie, a 11,4% z odwiedzających lekarzy pacjentów stosuje tlenoterapię domową. Na jednego chorego na POChP przypada 1,27 zaostrzenia leczonego ambulatoryjnie i 0,24 zaostrzenia leczonego w warunkach szpitalnych (dane zbierane za okres 2007-2008) (Jahnz-Różyk 2011).

Ponadto wykazano, że całkowity średni koszy leczenia chorego na POChP wynosił w 2008 roku w Polsce 4027 złotych. Szczególną uwagę powinno się zwrócić na wysoki koszt leków, pokazany z perspektywy społecznej, stosowanych w leczeniu przewlekłym, który wynosi przeciętnie prawie 150 złotych w skali

miesiąca. Należy podkreślić, że jest to koszt leków stosowanych w terapii POChP u pacjentów zwykle obciążonych wieloma innymi schorzeniami (*Jahnz-Różyk 2011*).

Koszty leczenia POChP w Polsce różnią się od kosztów leczenia POChP w innych krajach, co wykazano już w dużym badaniu *Confronting Study*. Na przykład roczne koszty bezpośrednie wynosiły 614 Euro na pacjenta w Holandii, 1255 Euro we Włoszech, a 3196 Euro w Hiszpanii i 4119 dolarów w Stanach Zjednoczonych. Podobnie duże zróżnicowanie wykazano w kosztach pośrednich choroby, które stanowiły 4% kosztów całkowitych we Włoszech, a aż 60% kosztów całkowitych we Francji. W Polsce koszty pośrednie POChP nie są wysokie, ponieważ w 91% opieką lekarską są objęte osoby w wieku emerytalnym lub będące na rencie, a więc nietworzące produktu krajowego brutto. Jedynie 6% pacjentów korzysta ze zwolnienia lekarskiego w trakcie zaostrzenia choroby (*Jahnz-Różyk 2011*).

Podczas analizy przygotowanej przez firmę *Ernst&Young* w 2016 r. wskazano iż w 2014 r. najwięcej środków w ramach kosztów bezpośrednich w przypadku leczenia POChP było wydawane w Polsce na farmakoterapię (297,1 miliona złotych). Na drugim miejscu znalazła się opieka szpitalna — 96,1 milionów złotych. Na dalszych miejscach uplasowały się: podstawowa opieka zdrowotna — 21,5 miliona złotych, ambulatoryjna opieka specjalistyczna — 10,1 miliona złotych, rehabilitacja — 6,3 miliona złotych, domowe leczenie tlenem — 6,29 miliona złotych, świadczenia pielęgnacyjno-opiekuńcze — 4,4 miliona złotych. Całkowita wartość bezpośrednich kosztów medycznych w leczeniu POChP w 2014 r. wyniosła 441,8 mln złotych (*Ernst&Young 2016*).

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich leczenia osób z niedoborem alfa-1-antytrypsyny przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę chorych leczonych na choroby układu oddechowego [D19]. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę leczonych na rozstrzenie oskrzeli (ICD-10: J.47), na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem osób z niedoborem alfa-1-antytrypsyny. Widoczne są różnice w całkowitych kosztach związanych z leczeniem tego rozpoznania (od 2017 r. można zauważyć wyraźny spadek w wydatkach związanych z leczeniem rozstrzenia oskrzeli). Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 4. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozstrzenia oskrzeli (NFZ 2021).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 J.47	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 J.47
2020	2855	3159	72,38	3159	228 648,42
2019	5161	5970	53,89	5967	321 561,63
2018	5458	6336	40,94	6335	259,354,9
2017	5694	6575	2817,33	6573	18 416 886,2
2016	5731	6547	3735,92	6546	24 455 332,3
2015	5312	6091	3755,21	6089	22 865 473,7

## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Według definicji zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia, pod pojęciem jakości życia rozumie się świadomość jednostki o jej pozycji życiowej w kontekście kultury i systemu wartości, w których żyje oraz w odniesieniu do swoich celów, oczekiwań, standardów i obaw. Wobec powyższego uwzględnienie oceny jakości życia u pacjentów z chorobami przewlekłymi powinno stanowić nieodłączny element postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Jakość życia chorych obciążonych chorobą przewlekłą może być obniżona z różnych przyczyn. Wpływ na QoL (z ang. *Quality of Life*) mogą mieć takie aspekty jak możliwość stosowania skutecznego leczenia, sposób radzenia sobie pacjenta z chorobą oraz dostęp do opieki medycznej (Trindade 2019).

Ważnym aspektem w ocenie wymiaru społecznego chorobowości na niedobór alfa-1 antytrypsyny jest właśnie jakość życia chorych. Badania francuskie przeprowadzone na grupie 273 chorych wykazały, że w grupie pacjentów z rozedmą płuc ( $FEV_1/FVC < 0,7$  oraz  $FEV_1 \leq 80\%$  wartości należnej) średni wynik w kwestionariuszu SGRQ (który jest uznanym na świecie sposobem określenia jakości życia chorych na przewlekłe schorzenia układu oddechowego) wyniósł 49,0, będąc istotnie statystycznie wyższym w przypadku kobiet (52,7 vs 46,8), wskazując na znaczne pogorszenie jakości życia w tych grupach. Ponadto w badaniu tym wykazano związek SGRQ z szeregiem parametrów opisujących nasilenie choroby m.in. dusznością,  $FEV_1$ , wynikiem testu 6 minutowego marszu oraz liczbą zaostrzeń/rok przed włączeniem (Gauvain 2015). Warto zauważyć, że wstępna kohorta w przytoczonym badaniu obejmowała 312 pacjentów z rozpoznaniem niedoborem alfa-1 antytrypsyny leczonych w 56 ośrodkach klinicznych, spośród których wykluczono 30 chorych niespełniających kryteriów włączenia w postaci parametrów oddechowych, co pozwala oszacować, iż zaledwie 9,6% przypadków z niedoborem A1AT była w zadowalającym

stanie klinicznym, ocenianym na ich podstawie. Warty także podkreślić, że niespełna 50% spośród objętych badaniem chorych w chwili włączenia była leczona suplementacyjnie. Można sądzić, że osoby pozabawione takiego leczenia tzn. leczone wyłącznie objawowo, charakteryzują znacznie gorszą jakością życia niż ta wykazana dla całej kohorty.

W literaturze przedmiotu trudno znaleźć informacje dotyczące wpływu niedoboru alfa-1-antytrypsyny na funkcjonowanie pacjentów. Jedno z niewielu badań analizujących tę kwestię przeprowadzone przez Stollera wskazało, że pacjenci chorzy na niedobór A1AT, którzy zostali zakwalifikowani jako osoby z poważnym brakiem alfa-1-antytrypsyny są w wyniku choroby zmuszeni do przechodzenia na wcześniejszą emeryturę lub zmieniają pracę na mniej obciążającą fizycznie. Choroba wiąże się także z problemami społecznymi, takimi jak utrata przyjaciół czy też kłopoty w małżeństwie. W publikacji zawarto ponadto informację, że opóźnienie w diagnozie wpływa na stopień zauważalnych psychospołecznych skutków ubocznych niedoboru A1AT wśród pacjentów (*Stoller 1994*).

Niedobór alfa 1-antytrypsyny wiąże się zatem z dużymi ograniczeniami. Wsparciem dla chorych może być rodzina, która ułatwia codzienne funkcjonowanie. Trudnością związaną z opieką między jej członkami może być fakt genetycznego pochodzenia schorzenia, co wiąże się z tym, że osoba spokrewniona opiekująca się chorym na poważne konsekwencje niedoboru A1AT sama w przyszłości może potrzebować pomocy (*Anzuetto 2015*). Stąd też oprócz wsparcia ze strony najbliższych osobom chorym na tę jednostkę chorobową należy zapewnić odpowiedni poziom opieki na poziomie instytucjonalnym. Konieczne jest odpowiednie zdiagnozowanie pacjentów już na poziomie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Niestety nadal niewielu pacjentów z symptomatycznymi objawami przewlekłej obturacyjnej choroby płuc nie jest właściwie diagnozowana w kierunku niedoboru A1AT jako podstawowej przyczyny choroby. Należy odpowiednio uświadamiać lekarzy w zakresie tej korelacji, aby mogli ordynować odpowiednie badania laboratoryjne w celu wykrycia niedoboru alfa-1-antytrypsyny (*Lascano 2017*). Badaniami na obecność niedoboru A1AT powinno się obejmować już noworodki, które mogą być obciążone ryzykiem. Taki skryning pozwoliłby na ograniczenie rozwoju chorób związanych z niedoborem alfa-1-antytrypsyny jak POChP czy zmarszczenie wątroby (*Brantly 2020*).

W przypadku leczenia POChP trudności w funkcjonowaniu pacjentów zależy w dużej mierze od objawów, które ta choroba wywołuje. Ważnym elementem leczenia jest zmiana nawyków związanych z codziennym funkcjonowaniem. Pacjenci często lekceważą symptomy związane z POChP. Stąd też ważne jest aby zarządzanie chorobą odbywało zgodnie z postawioną diagnozą, a leczenie zawierało w sobie interwencje farmakologiczne i nefarmakologiczne (*Vogelmeier 2020*).

## 2.9 Leczenie wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny

### 2.9.1 Leczenie powikłań oddechowych

#### Leczenie problemów oddechowych u dzieci

W przypadku dzieci z niedoborem A1AT, u których dochodzi do obturacji, korzyść może przynieść zastosowanie leków rozszerzających oskrzela (długodziałających beta2-mimetyków, antycholinergików) i leków przeciwzapalnych – zarówno niesteroidowych (inhibitorów fosfodiesteraz), jak i wziewnych glikokortykosteroidów. W leczeniu zapaleń oskrzeli oraz infekcji górnych dróg oddechowych zalecane jest stosowanie antybiotyków, zwłaszcza makrolidów, które mają również działanie przeciwzapalne. Dodatkowo u dzieci tych zaleca się ograniczenie ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza oraz profilaktykę infekcji dróg oddechowych. Ponadto zaleca się szczepienia przeciwko pneumokokom oraz coroczne szczepienie przeciwko grypie. Nie zaleca się stosowania leczenia zastępczego u dzieci (*Chorostowska-Wynimko 2010*).

#### Leczenie problemów oddechowych u dorosłych

Zasady leczenia objawowego POChP u osób dorosłych z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny, czyli osób stanowiących populację docelową dla wnioskowanego programu lekowego, nie odbiegają od standardowych metod postępowania w klasycznej postaci POChP. W pierwszej kolejności należy ocenić ciężkość POChP, bowiem podział choroby na kategorie zaawansowania ma istotny aspekt praktyczny – według niego podejmowane są odpowiednie decyzje terapeutyczne. Powszechnie stosowany jest podział choroby na kategorie zaawansowania zaproponowany przez *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*. Początkowo wyróżniano cztery stopnie zaawansowania choroby uwzględniając jedynie wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela mierzony wielkością FEV<sub>1</sub> wyrażoną w procentach wartości należnej (Tabela 4).

Tabela 5 Stopnie zaawansowania obturacji oskrzeli w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc wg GOLD (*GOLD 2022*).

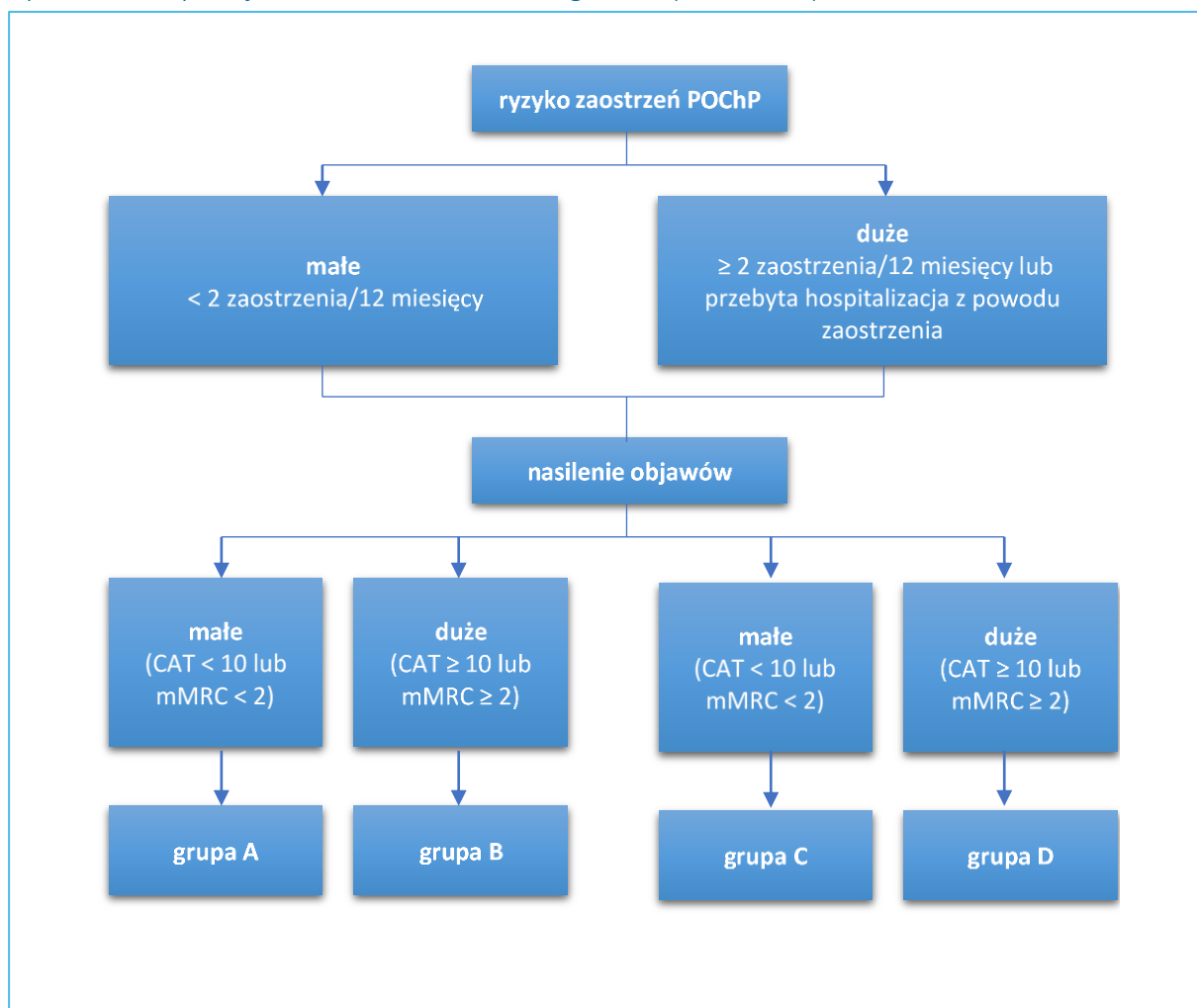
Stopień ciężkości obturacji (u chorych z FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,70)	Wartość FEV <sub>1</sub> *
1 – lekka	≥ 80%
2 – umiarkowana	≥ 50% i < 80%
3 – ciężka	≥30% i <50%
4 – bardzo ciężka	<30%

\* FEV<sub>1</sub> jest wyrażona w % wartości należnej.



W grudniu 2011 r. zaproponowano nowy podział odzwierciedlający wpływ na choroby na indywidualnego chorego w szerszym wymiarze. Uwzględnia on nie tylko wartość FEV<sub>1</sub>, lecz również nasilenie duszności lub innych objawów POChP oraz ocenę ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby (Rysunek 7).

Rysunek 7 Klasyfikacja zaawansowania POChP wg. GOLD (GOLD 2022).



CAT – test oceny POChP (z ang. COPD Assessment Test), mMRC – zmodyfikowana skala duszności według *Medical Research Council*.

Klasyfikacja chorego do danej kategorii rozpoczyna się od oceny odczuwanej duszności za pomocą zmodyfikowanej skali duszności według *Medical Research Council* (mMRC) lub uciążliwości innych objawów (kaszlu, odkrztuszania, ucisku w klatce piersiowej, duszności, aktywności, snu oraz energii do działania) za pomocą testu oceny POChP (*COPD Assessment Test*, CAT). Drugi etap stanowi ocena ryzyka przyszłego wystąpienia zaostrzenia choroby. W zależności od stopnia ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela z wartościami FEV<sub>1</sub> < 50% wartości należnej i liczby zaostrzeń choroby równej ≥ 2 w ciągu

ostatnich 12 miesięcy chory pozycjonowany jest w dolnej (A, B) lub górnej (C, D) połowie kwadratu (*GOLD 2022*). W ten sposób powstają 4 kategorie (A, B, C, D), które opisano w poniższej tabeli.

Tabela 6 Kategorie oceniające POChP wg GOLD (*GOLD 2022*).

Kategoria	Charakterystyka chorych
A	niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC $\leq 1$ ) lub łagodnymi objawami choroby (CAT $< 10$ ) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ( $FEV_1 \geq 50\%$ w.n.) i/lub z najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach
B	niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC $\geq 2$ ) lub nasilonymi objawami choroby (CAT $\geq 10$ ) oraz z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli ( $FEV_1 \geq 50\%$ w.n.) i/lub najwyżej 1 zaostrzeniem w ostatnich 12 miesiącach
C	wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby — chorzy z niewielką dusznością (mMRC $\leq 1$ ) lub łagodnymi objawami choroby (CAT $< 10$ ) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ( $FEV_1 < 50\%$ w.n.) i/lub z $\geq 2$ zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach
D	wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby — chorzy z nasiloną dusznością (mMRC $\geq 2$ ) lub nasilonymi objawami choroby (CAT $\geq 10$ ) oraz z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli ( $FEV_1 < 50\%$ w.n.) i/lub z $\geq 2$ zaostrzeniami w ostatnich 12 miesiącach

CAT – test oceny POChP (z ang. COPD Assessment Test); mMRC – zmodyfikowana skala duszności według Medical Research Council; w.n. – wartości należnej.

Do podstawowych metod leczenia objawowego POChP u osób dorosłych z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny zalicza się:

- unikanie ekspozycji na czynniki drażniące i zaprzestanie palenia tytoniu,
- leczenie przewlekłe:
  - leczenie farmakologiczne,
  - leczenie tlenem niewydolności oddychania,
  - rehabilitację oddechową,
- leczenie zaostrzeń, mogące obejmować energiczne leczenie zakażeń układu oddechowego,
- leczenie chirurgiczne (*Chorostowska-Wynimko 2010, Kaczor 2012*).

Podstawowym celem działań zapobiegawczych, prowadzonych jako profilaktyka pierwotna lub wtórna, jest zmniejszenie lub wyeliminowanie narażenia na potencjalne szkodliwe zanieczyszczenia powietrza. Chory na objawową POChP nie powinien pracować w środowisku, w którym zanieczyszczenia pyłowe i gazowe przekraczają najwyższe dopuszczalne stężenia. Zaleca się również zaprzestanie palenia tytoniu, gdyż wpływa to na poprawę  $FEV_1$  i przeżywalności (*GOLD 2022*).

Przewlekłe, farmakologiczne leczenie objawowe chorych wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny i objawową POChP łagodzi nasilenie objawów, poprawia drożność oskrzeli, zmniejsza liczbę i ciężkość

zaostżeń, jednak dla żadnego ze stosowanych leków nie wykazano wpływu na długoterminowy spadek wartości oceniających czynność płuc (*GOLD 2022*).

Wśród stosowanych leków można wskazać:

- leki rozszerzające oskrzela, które:
  - zmniejszają spoczynkowe napięcie mięśni gładkich oskrzeli:
    - wziewne cholinolityki krótkodziałające (z ang. *short-acting muscarinic antagonist*, SAMA; bromek ipratropium),
    - wziewne cholinolityki długodziałające (z ang. *long-acting muscarinic antagonist*, LAMA; tiotropium, bromek glikopironium, bromek umeclidynium)
  - zapobiegają ich czynnemu skurczowi lub go znoszą:
    - krótkodziałający wziewni  $\beta$ 2-agoniści (z ang. *short-acting  $\beta$ 2-agonist*, SABA; fenoterol, salbutamol),
    - długodziałający wziewni  $\beta$ 2-agoniści (z ang. *long-acting  $\beta$ 2-agonist*, LABA; formoterol, salmeterol, indakaterol),
    - alternatywnie doustna teofilina
  - można stosować również preparaty złożone SABA + SAMA (fenoterol + ipratropium, salbutamol + ipratropium), LABA + LAMA (indakaterol + glikopironium; wilanterol + umeclidynium),
- glikokortykosteroidy (GKS) wziewne (beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon, triamcynolon, oladaterol + tiotropium) stosowane w zapobieganiu zaostżeń;
- inhibitory fosfodiesterazy 4 (roflumilast),
- antyoksydanty i mukolityki (karbocysteinę, N-acetylocysteinę) (*GOLD 2022*).

Stosowanie leków przeciwkaszlowych jest kwestią dyskusyjną (*GOLD 2022*).

Rozpoczynając leczenie należy kierować się kategoryzacją chorych zaproponowaną w wytycznych GOLD (Tabela 6) (*GOLD 2022*), tak jak to przedstawiono poniżej:

Tabela 7. Wybór leków w początkowej farmakoterapii POChP (*GOLD 2022*).

Kategoria POChP	Terapia pierwszego wyboru
A	SABA doraźnie lub-SAMA doraźnie

Kategoria POChP	Terapia pierwszego wyboru
B	LABA lub LAMA
C	LAMA
D	LAMA lub LAMA + LABA (w razie nasilonych objawów np. CAT > 20) lub LABA + wziewne GKS (rozważyć, gdy liczba eozynofiliów we krwi $\geq 300/\mu\text{l}$ )

LAMA – długodziałający cholinolityk (z ang. *long-acting muscarinic antagonist*); SAMA – krótkodziałający cholinolityk (z ang. *short-acting muscarinic antagonist*); LABA – długodziałający  $\beta_2$ -agonista (z ang. *long-acting  $\beta_2$ -agonist*); SABA – krótkodziałający  $\beta_2$ -agonista (z ang. *short-acting  $\beta_2$ -agonist*); GKS – glikokortykosteroid.

Stosowanie tych leków jest związane z ryzykiem pojawienia się zdarzeń niepożądanych, które podsumowano poniżej:

Tabela 8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem farmakologicznym objawowej POChP (GOLD 2022).

Terapia	Najczęstsze zdarzenia niepożądane
wziewni $\beta_2$ -agoniści	<ul style="list-style-type: none"> <li>tachykardia zatokowa i zaburzenia rytmu serca u osób na nie podatnych,</li> <li>drżenie somatyczne u pacjentów starszych przyjmujących duże dawki leku,</li> <li>hipokalemia zwłaszcza w przypadku stosowania w połączeniu z diuretykami tiazydowymi,</li> </ul>
leki antycholinergiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>suchość w ustach, metaliczny posmak w ustach,</li> </ul>
kortykosteroidy wziewne	<ul style="list-style-type: none"> <li>zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc,</li> <li>długotrwała terapia związana ze zwiększoną demineralizacją kośćca, osteoporozą i częstszymi złamaniami,</li> </ul>
kortykosteroidy doustne	<ul style="list-style-type: none"> <li>miopatia steroidowa powodująca zmniejszenie siły mięśniowej,</li> </ul>
inhibitor fosfodiesterazy 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>nudności, utrata apetytu, ból brzucha,</li> <li>zaburzenia snu, ból głowy.</li> </ul>

W leczeniu przewlekłym można stosować także **długotrwałe podawanie tlenu** (domowe leczenie tlenem, DLT), które zwiększa przeżywalność i ma wpływ na wydolność wysiłkową i stan psychiczny chorych (Pierzchała 2021). Do DLT kwalifikują się chorzy, u których w okresie wyrównania choroby i przy optymalnym wykorzystaniu leczenia farmakologicznego utrzymuje się znaczna hipoksemia, spełniając kryteria kwalifikacji:

- $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mm Hg}$  lub  $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ , z hiperkapnią lub bez, lub
- $\text{PaO}_2 56\text{-}60 \text{ mm Hg}$  lub  $\text{SpO}_2$  około 88%, jeśli obecny jest jeden z następujących: objawy nadciśnienia płucnego, obrzęki obwodowe wskazujące na zastoinową niewydolność serca lub czerwienica ( $\text{Ht} > 55\%$ ) (Pierzchała 2021).

Można zastosować także rehabilitację oddechową, której podstawowym celem jest zmniejszenie objawów choroby, poprawa jakości życia oraz zwiększenie fizycznego i emocjonalnego uczestnictwa w

codziennej aktywności życiowej. Jak wykazano korzyści z jej stosowania odnoszą wszyscy chorzy na POChP, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, odnoszą korzyści z rehabilitacji oddechowej. Podstawowe elementy programu rehabilitacji oddechowej to: rehabilitacja ruchowa i trening fizyczny (wytrzymałościowy i siłowy), trening mięśni oddechowych, ćwiczenia oddechowe, odżywianie, psychoterapia, edukacja pacjenta i jego rodziny i wsparcie psychospołeczne (GINA 2021).

Zgodnie z definicją zaostrenie POChP jest to ostry incydent charakteryzujący się nasileniem objawów ze strony układu oddechowego ponad zwykłą, codzienną zmienność, który zmusza do zmiany dotychczasowego leczenia (GINA 2021). Z uwagi na rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej zaostrenia dzielone są na:

Tabela 9 Podział zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc ze względu na rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej (Pierzchała 2021).

Rodzaj zaostrenia	Charakterystyka
łagodne zaostrenie POChP	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność zastosowania krótko działających leków rozszerzających oskrzela</li> </ul>
umiarkowane zaostrenie POChP	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność leczenia w warunkach ambulatoryjnych za pomocą glikokortykosteroidów systemowych i/lub antybiotyków,</li> </ul>
ciężkie zaostrenie POChP	<ul style="list-style-type: none"> <li>konieczność hospitalizacji lub wizyta na oddziale pomocy doraźnej</li> </ul>

U każdego chorego w leczeniu zaostrzeń należy zastosować:

- krótkodziałający  $\beta$ 2-mimetyk (SABA np. salbutamol), którego dawki i częstość podawania zależą od odpowiedzi chorego na leczenie. Dodatkowo można zastosować lek przeciwocholinergiczny (bromek ipratropium), przy czym leki te mogą być także podawane w postaci preparatów złożonych.
- glikokortykosteroidy podawane doustnie (prednizon) lub jeśli chory nie może przyjąć leku tą drogą glikokortykosteroidy podawane dożylnie (hydrokortyzon, metyloprednizolon) (Pierzchała 2021).

Antybiotykoterapię stosuje się w przypadku chorych, u których występują trzy główne objawy: nasilenie duszności, zwiększenie objętości odkrztuszonej plwociny i zmiana charakteru plwociny na ropny lub występują dwa główne objawy, ale jednym z nich jest ropna plwocina lub u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie wentylacji mechanicznej. Chorym z niewydolnością oddechową należy podać tlen, a jeśli pomimo jej stosowanie w połączeniu z optymalnym leczeniem farmakologicznym rozwija się kwasica

i narasta hiperkapnia, bądź utrzymuje się duszność wskazanie jest wspomaganie wentylacji (*Pierzchała 2021*).

Wskazaniami do przyjęcia chorego na oddział intensywnej terapii są:

1. zatrzymanie lub nieregularny oddech,
2. ciężka duszność niedostatecznie reagująca na wstępne leczenie doraźne oraz nienwazyjną wentylację mechaniczną,
3. zaburzenia świadomości (splątanie, senność, śpiączka, nadmierne podbudzenie),
4. utrzymująca się lub narastająca hipoksemia lub ciężka bądź narastająca hiperkapnia lub ciężka bądź narastająca kwasica oddechowa pomimo tlenoterapii i nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej,
5. niemożność zastosowania lub nieskuteczność nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej,
6. niestabilność hemodynamiczna – konieczność zastosowania leków obkurczających naczynia krwionośne, bradykardia < 50/min z zaburzeniami świadomości,
7. inne ciężkie powikłania (zaburzenia metaboliczne, sepsa, ciężkie zapalenie płuc, zator tętnicy płucnej wysokiego ryzyka, uraz ciśnieniowy płuc, masywny wysięk w jamach opłucnej, masywna aspiracja),
8. niewystraczający nadzór i doświadczenie w opiece nad chorym wymagającym nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej poza oddziałem intensywnej terapii (*Pierzchała 2021*).

Leczenie chirurgiczne może polegać:

- na wycięciu pęcherzy rozedmowych (bullektomii) – w trakcie zabiegu usuwany jest duży pęcherz rozedmowy, który nie bierze udziału w wymianie gazowej i uciska przylegający do niego względnie zdrowy miąższ płucny; u właściwie wybranych chorych bullektomia zmniejsza duszność i poprawia czynność płuc (*Pierzchała 2021*),
- operacyjnym zmniejszeniu objętości płuc, które pociąga za sobą usunięcie 20-30% najczęściej zajętych przez rozedmę części płuc ze złą perfuzją, co zmniejsza rozdęcie płuc, zwiększa efektywność mechaniczną mięśni wdechowych (zwłaszcza przepony) i zwiększa ciśnienie skoku sprężystego płuc poprawiając w ten sposób wielkość przepływu wydechowego (*Kaczor 2012, Pierzchała 2021*),
- bronchoskopowym zmniejszeniu objętości płuc, które polega na wprowadzeniu do wybranego oskrzela jednokierunkowej zastawki, która umożliwia wypływanie powietrza z położonego do

niej dystalnie płuca, a jednocześnie zapobiega napływaniu do tego fragmentu płuca nowych porcji powietrza, co powoduje zmniejszenie objętości zaopatrzonego w zastawkę płuca i poprawia parametry wentylacyjne płuc i tolerancję wysiłku u chorych z rozdzieniem miąższu płucnego w przebiegu zaawansowanej, heterogennej nierównomiernej rozedmy (*Pierzchała 2021*),

- przeszczepieniu płuc – chorzy z POChP odnoszą małe korzyści z jego przeprowadzenia (nie ma dowodów na przedłużenie życia), dlatego w Polsce wykonywane jest ono w wyjątkowych sytuacjach (*Pierzchała 2021*).

Jedyną metodą leczenia przyczynowego chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny i manifestacjami oddechowymi jest dożylne leczenie zastępcze A1AT otrzymaną z osocza zdrowych osób (*Kaczor 2012*). Celem tego leczenia jest podniesienie poziomu alfa-1 antytrypsyny w osoczu i w interstycjum płuc 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; nie wykazano natomiast, aby leczenie zastępcze wpływało na poprawę stanu pacjentów z łagodną i ciężką obturacyjną chorobą płuc (*Chorostowska-Wynimko 2010*).

FDA dopuściła do obrotu kilka produktów będących dożylnymi preparatami A1AT: Prolastin<sup>®</sup>, Prolastin-C<sup>®</sup>, Aralast<sup>™</sup>, Aralast NP<sup>™</sup>, Zemaira<sup>®</sup> oraz GLASSIA<sup>™</sup> (*Brebner 2013*). W Hiszpanii dostępny jest także produkt leczniczy Trypsone<sup>®</sup> (*Dickens 2011*). W 2015 r. EMA dopuściła do stosowania na rynku europejskim produkt leczniczy Respreeza<sup>®</sup> (nazwa handlowa produktu Zemaira<sup>®</sup> obowiązująca w Europie) (*EMA 2015*). W Polsce zarejestrowany jest także preparat Prolastin<sup>®</sup>. Dostępne preparaty A1AT nie różnią się dawką, a w większości przypadków także szybkością wlewu dożylnego (Tabela 9).

Tabela 10 Preparaty  $\alpha$ 1-antytrypsyny do stosowania dożylnego w leczeniu zastępczym A1ATD.

Nazwa handlowa	Producent	Dostępne opakowania	Dawka	Sposób	Nazwa handlowa	Data zatwierdzenia w USA	Data zatwierdzenia w UE
Aralast NP <sup>™</sup> #	Baxter Healthcare	▪ 0,5 g/25 ml; ▪ 1,0 g/50 ml	60 mg/kg/tydz.	< 25°C	0,08 ml/kg/min	2007	-
Aralast <sup>™</sup> #	Baxter Healthcare	▪ 0,5 g/25 ml; ▪ 1,0 g/50 ml	60 mg/kg/tydz.	2-8 °C	0,08 ml/kg/min	2002	-
GLASSIA*	Kamada	▪ 1,0 g	60 mg/kg/tydz.	2-8 °C	0,04 ml/kg/min	2010	-
Prolastin <sup>®</sup> #	Talecris Biotherapeutics	▪ 0,5 g/20 ml; ▪ 1,0 g/40 ml	60 mg/kg/tydz.	< 25 °C	0,08 ml/kg/min	1987	2007

Respreeza<sup>®</sup>  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

Nazwa handlowa	Producent	Dostępne opakowania	Dawka	Sposób	Nazwa handlowa	Data zatwierdzenia w USA	Data zatwierdzenia w UE
Prolastin-C®#	Talecris Biotherapeutics	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0,5 g/10 ml;</li> <li>▪ 1,0 g/20 ml</li> </ul>	60 mg/kg/tydz.	< 25 °C	0,08 ml/kg/min	2009	-
Trypsone® (Trypsan®)^	Grifols	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0,5 g/25 ml;</li> <li>▪ 1,0 g/50 ml</li> </ul>	60 mg/kg/tydz.	< 30 °C	0,08 ml/kg/min	2003 (w Hiszpanii)	-
Respreeza® (Zemaira®)	Aventis Behring	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1,0 g/20 ml</li> </ul>	60 mg/kg/tydz.	< 25 °C	0,08 ml/kg/min	2003	2015

\* na podstawie FDA 2010;

^ na podstawie Grifols 2015;

# na podstawie Kaczor 2012.

Również metody frakcjonowania i oczyszczania dostępnych preparatów A1AT są do siebie zbliżone (charakterystykę tych procedur przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 11 Metody oczyszczania dostępnych komercyjnie preparatów A1AT (Mohanka 2012).

Nazwa handlowa	Stosowane metody oczyszczania
Aralast™	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ frakcjonowanie oziębionym roztworem etanolu;</li> <li>▪ precypitacja białek glikolem polietylenowym;</li> <li>▪ precypitacja białek ZnCl<sub>2</sub>;</li> <li>▪ chromatografia;</li> <li>▪ metoda rozpuszczalnik/detergent (<i>solvent/detergent</i>);</li> <li>▪ nanofiltracja.</li> </ul>
Aralast NP™	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ frakcjonowanie oziębionym roztworem etanolu;</li> <li>▪ precypitacja białek glikolem polietylenowym;</li> <li>▪ precypitacja białek ZnCl<sub>2</sub>;</li> <li>▪ chromatografia;</li> <li>▪ metoda rozpuszczalnik/detergent (<i>solvent/detergent</i>);</li> <li>▪ nanofiltracja.</li> </ul>
GLASSIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ frakcjonowanie oziębionym roztworem etanolu;</li> <li>▪ chromatografia;</li> <li>▪ metoda rozpuszczalnik/detergent (<i>solvent/detergent</i>);</li> <li>▪ nanofiltracja.</li> </ul>
Prolastin®	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ frakcjonowanie oziębionym roztworem etanolu;</li> <li>▪ precypitacja białek glikolem polietylenowym;</li> <li>▪ filtracja węgłbna;</li> <li>▪ pasteryzacja</li> </ul>
Prolastin-C®	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ frakcjonowanie oziębionym roztworem etanolu;</li> <li>▪ precypitacja białek glikolem polietylenowym;</li> <li>▪ chromatografia;</li> <li>▪ filtracja węgłbna;</li> </ul>

Respreeza®  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny



Nazwa handlowa	Stosowane metody oczyszczania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ metoda rozpuszczalnik/detergent (<i>solvent/detergent</i>);</li> <li>▪ nanofiltracja.</li> </ul>
Trypsone® (Trypsan®)	bd.
Respreeza® (Zemaira®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ frakcjonowanie oziębionym roztworem etanolu;</li> <li>▪ pasteryzacja;</li> <li>▪ nanofiltracja.</li> </ul>

Nieznaczone różnice występujące w procesie otrzymywania preparatów A1AT skutkują powstaniem cząstek białka o nieco odmiennej strukturze molekularnej (*Mohanka 2012*). Przeprowadzono badania, które miały na celu porównanie struktury biochemicznej oraz mikroheterogeniczności dostępnych preparatów, nie wykazały one jednak, aby odnotowane różnice mogły wpływać na aktywność funkcjonalną, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania preparatów A1AT (*Kueppers 2011*). Również w ocenie FDA modyfikacje struktury cząsteczki A1AT nie wpływają na wymienione powyżej aspekty (*FDA 2005*). Obserwowane różnice molekularne odnosiły się np. do dystrybucji poszczególnych izoform A1AT (M2, M4, M6) czy stopnia skrócenia C-końcowej lizyny. Poszczególne preparaty A1AT zawierały także różne ilości cząsteczek innych białek np. produkt Zemaira® (Respreeza®) charakteryzował się niższą zawartością albuminy i haptoglobiny niż Aralast i Prolastin oraz nieobecnością transferryny w porównaniu z tymi preparatami, przy czym należy zaznaczyć, że ocenie poddano próby preparatów starsze niż obecnie dostępne (*Mohanka 2012*).

Dostępne są również wyniki badań klinicznych z randomizacją porównujących dostępne komercyjnie preparaty A1AT, których charakterystykę przedstawiono poniżej.

Tabela 12 Charakterystyka badań porównujących dostępne komercyjnie preparaty A1AT (*Brantly 2018*).

Badanie	Porównywane preparaty A1AT	Opis badania
<i>Barker 2017</i>	interwencja: Liquid Alpha1-P komparator: Prolastin-C	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>cel badania:</b> wykazanie biorównoważności (<i>bioequivalence</i>), ocena bezpieczeństwa i immunogenności badanych preparatów A1AT</li> <li>▪ <b>metodyka:</b> wieloośrodkowe badanie RCT (NCT02282527) z podwójnym zaślepieniem, z fazą <i>cross-over</i>; randomizacja do grupy interwencji i komparatora w stosunku 1:1;</li> <li>▪ <b>kryteria włączenia:</b> wiek <math>\geq 18</math> i <math>\leq 70</math> lat, zdiagnozowana A1ATD, genotyp ZZ, SZ, Z(null), (null,null), S(null) lub inne allele ryzyka oraz poziom A1AT w osoczu <math>&lt; 11 \mu\text{M}</math>; parametry oddechu: FEV1 <math>\geq 30\%</math> i <math>&lt; 80\%</math> w.n. oraz FEV1/FVC <math>&lt; 70\%</math>;</li> </ul>

Respreeza®  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

Badanie	Porównywane preparaty A1AT	Opis badania
Sandhaus 2014	interwencja: GLASSIA komparator: Prolastin®	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>kryteria wykluczenia:</b> stosowanie leczenia zastępczego A1AT, umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia w ciągu 4 tyg. przed oceną, przeszczepienie płuca lub wątroby w wywiadzie, operacje płuc w ciągu ostatnich 2 lat, potwierdzona marskość wątroby, ciężka choroba współistniejąca, potwierdzone zakażenie HbA, HBV lub HCV lub HIV lub jego objawy w wywiadzie, palenie tytoniu w ciągu ostatnich 6 mies., udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 1 mies na 1 tydz. przed oceną, stosowanie antybiotyków ogólnoustrojowych lub wziewnych z powodu zaostrzeń w ciągu 4 tyg. od rozpoczęcia badania, stosowanie leków sterydowych w dawce &gt; 5 mg/dzień równoważnika prednizonu w ciągu 4 tyg. od rozpoczęcia badania, ciężki lub selektywny niedobór IgA w wywiadzie;</li> <li>▪ <b>liczba uczestników:</b> N = 32 (n = 16 Liquid Alpha1-P, n = 16 Prolastin-C)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>cel badania:</b> wykazanie równoważności (<i>non-inferiority</i>) badanych preparatów A1AT, ocena bezpieczeństwa preparatu GLASSIA</li> <li>▪ <b>metodyka:</b> wielośrodkowe badanie RCT (NCT 00460096) z podwójnym zaślepieniem, z fazą <i>cross-over</i>; randomizacja do grupy interwencji i komparatora w stosunku 2:1;</li> <li>▪ <b>kryteria włączenia:</b> wiek <math>\geq</math> 18 lat, objawy choroby płuc związanej z A1ATD (spełnienie <math>\geq</math> 1 z następujących kryteriów: FEV<sub>1</sub> &lt; 80% wartości należnej po podaniu leku rozkurczającego oskrzela, roczny spadek wartości FEV<sub>1</sub> &gt; 35 ml, rozedma potwierdzona w obrazie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości), genotyp (allele null i niedoborowe) powiązany z poziomem A1AT w osoczu &lt; 11 <math>\mu</math>M; wszyscy uczestnicy byli zobowiązani do stosowania skutecznych metod antykoncepcji;</li> <li>▪ <b>kryteria wykluczenia</b> (<math>\geq</math> 1 z następujących): ciężki niedobór IgA potwierdzony laboratoryjnie, osoby palące obecnie lub w ciągu ostatnich 3 miesięcy, alergia na białka osocza w historii leczenia, udział w innych badaniach eksperymentalnych w ciągu ostatnich 30 dni, niekontrolowane nadciśnienie krwi tętnicznej lub puls <math>\geq</math> 120/min, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w momencie skryningu, obecna choroba nowotworowa zagrażająca życiu, przeprowadzone wcześniej przeciępienie narządów, zakażenie HCV, HBV i/lub HIV1 lub HIV2 w historii leczenia, ostra infekcja dróg oddechowych lub zaostrzenie POChP wymagające podania antybiotyków i/lub leczenia systemowego steroidami w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>▪ <b>liczba uczestników:</b> N = 50 (n = 33 GLASSIA, n = 17 Prolastin®)</li> </ul>
Campos 2013	interwencja: Prolastin-C komparator: Prolastin®	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>cel badania:</b> porównanie farmakokinetyki ocenianych preparatów A1AT, ocena bezpieczeństwa stosowanych preparatów A1AT;</li> <li>▪ <b>metodyka:</b> wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zaślepieniem, z fazą <i>cross-over</i>, randomizacja do grupy interwencji i komparatora w stosunku 1:1;</li> <li>▪ <b>kryteria włączenia:</b> wiek <math>\geq</math> 18 lat, udokumentowana A1ATD z genotypem PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) lub innymi allelami związanymi z ryzykiem, leczeni preparatem Prolastin® <math>\geq</math> 1</li> </ul>

Badanie	Porównywane preparaty A1AT	Opis badania
Stocks 2006	interwencja: Zemaira komparator: Prolastin®	<p>miesiąca przed rozpoczęciem badania, stężenie A1AT w osoczu &lt; 11 μM przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zastępczego, FEV<sub>1</sub> 2-80% wartości należnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>kryteria wykluczenia:</b> marskość wątroby, inna ciężka choroba współistniejąca, anafilaksja po podaniu preparatów A1AT produkowanych z osocza lub innych produktów krwiopochodnych w historii leczenia, niedobór IgA, zaostrzenie choroby płuc w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia badania;</li> <li>▪ <b>liczba uczestników:</b> N = 24 (n = 12 Prolastin-C, n = 12 Prolastin®)</li> </ul> <p>▪ <b>cel badania:</b> ocena biorównoważności preparatów A1AT, ich profilu bezpieczeństwa i tolerancji;</p> <p>▪ <b>metodyka:</b> wielośrodkowe badanie RCT z podwójnym zaślepieniem (10 tygodni) i z fazą bez zaślepienia (14 tygodni), randomizacja do grupy interwencji i komparatora w stosunku 2:1;</p> <p>▪ <b>kryteria włączenia:</b> wiek 18-70 lat, mężczyźni i kobiety (po menopauzie, niebędące w ciąży, niekarmiące piersią stosujące skuteczne metody antykoncepcji i mające ujemny wynik testu ciążowego), zdiagnozowana A1ATD (poziom A1AT w osoczu &lt; 11 μM) oraz genotyp PiZZ, PiZ(null) lub Pi(null,null), rozedma potwierdzona w obrazie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości oraz spełnienie ≥ 1 z kryteriów: zniszczenie płuc potwierdzone w badaniu RTG, FEV<sub>1</sub> ≤ 80% wartości należnej, roczny spadek FEV<sub>1</sub> ≥ 35 ml lub FEV<sub>1</sub> ≥ 18% wartości należnej, nieleczeni preparatami A1AT lub produktami osoczopochodnymi w ciągu ≥ 4 tygodni przed skryningiem (z wyjątkiem osób, które uczestniczyły we wcześniejszych badaniach nad ocenianym lekiem);</p> <p>▪ <b>kryteria wykluczenia:</b> ciężka choroba współistniejąca, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, alergia na preparaty wyprodukowane z osocza lub mannitol w historii leczenia, 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 i HCV;</p> <p>▪ <b>liczba uczestników:</b> N = 44 (n = 30 Zemaira, n = 14 Prolastin®)</p>
Stoller 2002	interwencja: Respitin (Aralast™)* komparator: Prolastin®	<p>▪ <b>cel badania:</b> ocena równoważności biochemicznej preparatów A1AT oraz ich profilu bezpieczeństwa;</p> <p>▪ <b>metodyka:</b> badanie RCT z podwójnym zaślepieniem; randomizacja w stosunku 1:1;</p> <p>▪ <b>kryteria włączenia:</b> wiek &gt; 18 lat, udokumentowana A1ATD, stężenie A1AT w osoczu &lt; 11 μM, obturacja oddechowa (FEV<sub>1</sub> po podaniu leku rozkurczającego oskrzela 30-80% wartości należnej i FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0,70 lub FEV<sub>1</sub> &gt; 80% wartości należnej, DLco &lt; 70% wartości należnej i rozedma w obrazie tomografii komputerowej), niepalący w ciągu ≥ 6 miesięcy;</p> <p>▪ <b>kryteria wykluczenia:</b> leczenie zastępcze w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy, stosowanie innych leków eksperymentalnych w ciągu 2 miesięcy, poważne zaburzenia wymiany gazowej (np. Pa<sub>O2</sub> ≤ 55 mmHg i/lub Pa<sub>CO2</sub> ≥ 46 mmHg), wyjściowa seropozytywność na obecność HBsAg, HCV, HIV-1 lub HIV-2,</p>

Badanie	Porównywane preparaty A1AT	Opis badania
NCT00242385 ( <i>Aralast 2015</i> )	interwencja: Aralast NP™ komparator: Aralast™	<p>obecność procesów zapalnych w płucach (np. rozstrzeni lub choroby śródmiąższowej płuc), podwyższona aktywność transaminaz w osoczu w ciągu 6 miesięcy, zaburzenia czynności nerek (np. poziom kreatyniny w osoczu &gt; 1,5 GGN), niedobór IgA, obecność przeciwciał przeciw A1AT, ciąża lub karmienie piersią;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>liczba uczestników:</b> N = 28 (n = 14 Respitin, n = 14 Prolastin®)</li> <li>▪ <b>cel badania:</b> ocena równoważności biochemicznej preparatów A1AT oraz ich profilu bezpieczeństwa;</li> <li>▪ <b>metodyka:</b> badanie RCT z podwójnym zaślepieniem, z fazą cross-over;</li> <li>▪ <b>kryteria włączenia:</b> wiek ≥ 18 lat, stężenie A1AT w osoczu &lt; 8 μM, genotyp Pi*ZZ, Pi*Z(null), Pi*(null,null) Pi*MaltonZ, z ujemnym wynikiem testu ciążyowego, stosujący skuteczne metody antykoncepcyjne, w momencie skryningu: aktywność A1AT w osoczu ≤ 2 × GGN, poziom bilirubiny w osoczu ≤ 2 × GGN, proteinuria, poziom kreatyniny w osoczu ≤ 1,5 × GGN, całkowita liczba neutrofilów ≥ 1500 komórek.mm<sup>3</sup>, hemoglobina ≥ 10,0 g/dl, płytki krwi ≥ 10<sup>5</sup>/mm<sup>3</sup>; jeśli pacjent był leczony lekami ukierunkowanymi na objawy płucne ich dawka nie powinna ulegać zmianie w ciągu ≥ 14 dni przed podaniem ocenianego leku; niepalący w okresie ≥ 3 miesięcy przed podaniem leku;</li> <li>▪ <b>kryteria wykluczenia:</b> leczenie suplementacyjne preparatem A1AT (w tym Aralast lub innymi eksperymentalnymi preparatami A1AT podawanymi wziewnie lub dożylnie) w ciągu 42 dni przed podaniem leku, inny lek lub procedura eksperymentalna w ciągu 1 miesiąca przed podaniem ocenianego leku lub obecnie, nadwrażliwość na IgA (poziom IgA &lt; 15 mg/dl) i/lub przeciwciała przeciw IgA, obecność zaostrzenia objawów płucnych lub zaostrzenie objawów płucnych w ciągu 14 dni przed podaniem ocenianego leku, ciąża lub planowana ciąża w okresie badania lub karmienie piersią, choroba psychiczna lub zaburzenia poznania lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych/alkoholu, które w opinii prowadzącego badanie mogłyby wpływać na bezpieczeństwo lub stopień przestrzegania zaleceń lekarskich;</li> <li>▪ <b>liczba uczestników:</b> N = 25 (n = 11 Aralast™, n = 14 Aralast NP™)</li> </ul>

W badaniu *Sandhaus 2014* wykazano równoważność (*non-inferiority*) preparatów GLASSIA oraz Prolastin® w oparciu o określenie ilościowego (*antigenic*) i funkcjonalnego (*functional*) poziomu A1AT w osoczu w okresie 7-12 tygodni ich podawania. Nie odnotowano również różnic w profilu bezpieczeństwa obu produktów. Podobnie w badaniu *Campos 2013*, w którym porównywano preparaty Prolastin-C oraz Prolastin®, wykazano ich biorównoważność (*bioequivalence*) pod względem farmakokinetyki (poziomu funkcjonalnego A1AT) oraz bezpieczeństwa stosowania i oceny parametrów laboratoryjnych lub oznak życiowych. Analogiczne wyniki osiągnięto w próbie *Barker 2017*, gdzie porównywano preparaty

Liquid Alpha1 -P i Prolastin-C. Z kolei w próbie *Stocks 2006* wykazano biorównoważność preparatów Zemaira oraz Prolastin®, a w próbie *Stoller 2002* równoważność biochemiczną preparatów Respitin (Aralast™) i Prolastin®. W badaniu klinicznym NCT00242385 wykazano, iż pod względem farmakokinetyki preparaty Aralast™ i Aralast NP™ są porównywalne. Wyniki powyższych badań prezentuje Tabela 13, wartości istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 13 Wyniki badań porównujących dostępne komercyjnie preparaty A1AT.

Badanie	Porównywane preparaty A1AT				
Barker 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykazano biorównoważność (<i>bioequivalence</i>) preparatów Liquid Alpha1-P i Prolastin-C wg kryteriów FDA (dolna wartość 90% CI w zakresie 0,80-1,25):</li> </ul>				
	stężenie A1AT	pomiar ilościowy		pomiar funkcjonalny	
		Liquid Alpha1 vs Prolastin-C			
	wskaźnik AUC <sub>0-7 dni</sub> [mg·h/ml]	1,05 (90% CI: 1,03; 1,08)		1,07 (90% CI: 1,03; 1,11)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnotowano różnic w profilu bezpieczeństwa ocenianych leków</li> </ul>				
Sandhaus 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykazano równoważność (<i>non-inferiority</i>) preparatów GLASSIA vs Prolastin® (dolna wartość 95% CI ≤ 3 μM):</li> </ul>				
	stężenie A1AT	pomiar ilościowy		pomiar funkcjonalny	
		GLASSIA (n = 33)	Prolastin® (n = 17)	GLASSIA (n = 33)	Prolastin® (n = 17)
	średnia (SD)	14,7 (1,9)	13,1 (2,5)	12,0 (1,9)	11,4 (2,6)
	95% CI:	0,29; 3,05		-0,30; 1,88	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnotowano różnic w profilu bezpieczeństwa ocenianych leków</li> </ul>				
Campos 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykazano biorównoważność (<i>bioequivalence</i>) preparatów Prolastin-C vs Prolastin® wg kryteriów FDA (dolna wartość 90% CI w zakresie 0,80-1,25):</li> </ul>				
	stężenie A1AT	pomiar ilościowy		pomiar funkcjonalny	
		Prolastin-C vs Prolastin®			
	wskaźnik AUC <sub>0-7 dni</sub> [mg·h/ml]	0,98 (90% CI: 0,95; 1,02)		1,03 (90% CI: 0,97; 1,09)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnotowano różnic w profilu bezpieczeństwa ocenianych leków, ocenie parametrów laboratoryjnych (hematologicznych, biochemicznych oraz moczu)</li> </ul>				
Stocks 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykazano biorównoważność (<i>bioequivalence</i>) preparatów Zemaira vs Prolastin® (dolna wartość 90% CI dla różnicy wartości średnich pomiaru poziomu A1AT w stanie stacjonarnym (<i>steady-state</i>) w okresie 7-11 tygodnia badania dla obu leków &gt; -3 μM): - 2,77 μM, p = 0,0722;</li> </ul>				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnotowano różnic w profilu bezpieczeństwa ocenianych leków; w porównaniu do grupy kontrolnej wśród pacjentów, którym podawano preparat Zemaira rzadziej odnotowywano poważne działania niepożądane (wynik nieistotny statystycznie)</li> </ul>				
Stoller 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>wykazano równoważność biochemiczną (średnia wartość dla interwencji &lt; 80% wartości dla kontroli) preparatów Respitin vs Prolastin®, w odniesieniu do:</li> </ul>				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnika zmiany poziomu A1AT w osoczu w okresie 8-11 tygodnia interwencji vs kontrola: 0,905, p = 0,026;</li> </ul>				

Badanie	Porównywane preparaty A1AT
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wskaźnika zmiany objętości hamowania elastazy neutrofilowej w osoczu w okresie 8-11 tygodnia interwencja vs kontrola: 0,975, p = 0,003;</li> <li>▪ wskaźnika zmiany objętości hamowania elastazy neutrofilowej w osoczu w 7 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej interwencja vs kontrola: 0,996, p = 0,001</li> </ul>

### Wziewne leczenie zastępcze i leczenie rekombinowaną A1AT

Wzrasta zainteresowanie innymi metodami dostarczania leku np. drogą wziewną. Zwraca się uwagę na fakt, iż inhalacje potencjalnie mogłyby się przyczynić do zwiększenia ilości A1AT docierającej do organu docelowego (płuc), w porównaniu z 2-3% docierającymi tam przy podaniu dożylnym. Wyniki badań wstępnych pokazują, że A1AT w postaci aerozolu może przenikać przez tkankę śródmiąższową płuc i być wykrywana w śladowych ilościach we krwi. Pomimo to wciąż zbyt dużym ograniczeniem jest brak możliwości użycia konwencjonalnych inhalatorów, które nie zapewniają docierania aerozolu do powierzchni pęcherzyków płucnych, rozmiar samej cząsteczki i dawka, w jakiej miałyby być podawana. Nawet jeśli udałoby się dostarczyć A1AT bezpośrednio do pęcherzyków to bariera jaką stanowi nabłonek uniemożliwiłaby dostęp do tkanki śródmiąższowej płuc. Ze względu na wysokie koszty jakie niesie ze sobą produkcja i dostarczenie A1AT otrzymanej z osocza osób zdrowych oraz potencjalne ryzyko zakażeń, duży nacisk kładziony jest na badania nad alternatywnymi, rekombinowanymi źródłami tego białka. Białko transgeniczne udało się wytworzyć w organizmach myszy, szczurów, królików, owiec oraz kóz. Badania kliniczne nad tymi metodami zostały jednak wstrzymane ze względu na potencjalne ryzyko odpowiedzi immunologicznej na białka transgeniczne. Innym problemem jest także stabilność otrzymanych w ten sposób białek, które ze względu na brak glikozylacji są szybko usuwane z krążenia (*Brebner 2013*) i nie mogą być podawane dożylnie (*Kaczor 2012*).

### Eksperymentalne formy leczenia

Przeprowadzano również badania dotyczące zapobiegania procesowi polimeryzacji A1AT w wątrobie z zastosowaniem małych białek oddziaływujących z pętlą reaktywną cząsteczki i wiążących się z  $\beta$ -harmoinijką A. Pomimo, iż wyniki badań *in vitro* były obiecujące, wyzwaniem dla badań *in vivo* pozostał sposób dostarczania tych białek do ER ludzkich hepatocytów oraz fakt, że inaktywują one Z A1AT, potencjalnie redukując jego poziom w osoczu, co mogłoby się przyczynić do nasilenia objawów płucnych i rozwoju rozedmy (*Brebner 2013, Santos 2020*). Obecnie trwają prace nad oceną leczenia doustnego lub w formie wziewnej (*Santos 2020*). Leczenie w formie wziewnej obarczone jest jednak niską skutecznością w przypadku chorych z poważnymi zaburzeniami funkcjonowania płuc oraz wymaga bardzo długiego czasu

podania (do 100 min), nie jest jasne ponadto czy przenikanie przez interstycjum jest krytyczne dla procesu leczenia (Pye 2019).

Jak do tej pory nie zaaprobowano także stosowania terapii genowej w leczeniu wrodzonego niedoboru A1AT (Pye 2019). Większość badań skupiała się na zapobieganiu rozwojowi manifestacji wątrobowych poprzez zahamowanie translacji zmutowanego genu A1AT, jednak wiązało się to z obniżeniem protekcyjnego działania produktu genu w płucach. Idealna terapia genowa musiałaby więc jednocześnie hamować wytwarzanie wariantu Pi\*Z białka jak i intensyfikować wytwarzanie wariantów M (Brebner 2013). Badaniom poddawane są różne sposoby dostarczenia genów do komórek organizmu (powiązanie ich z cząsteczką wirusa [zwykle adenowirusa] lub zamknięcie w otoczce liposomalnej) lub terapie z użyciem komórek macierzystych (Pye 2019).

Inną ocenianą formą leczenia jest zastosowanie inhibitorów elastazy neutrofilów lub cząsteczek niespecyficznych o znanych właściwościach inhibicyjnych elastazy (Pye 2019).

## 2.9.2 Leczenie powikłań wątrobowych

U noworodków i dzieci ze skazą krwotoczną konieczna jest czasowa suplementacja witaminą K (Kaczor 2012). Według standardów Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego marskość wątroby we wrodzonych chorobach metabolicznych, takich jak niedobór alfa-1 antytrypsyny, jest wskazaniem do przeszczepu wątroby u dzieci i dorosłych (PTH 2014). Poza przeszczepieniem wątroby brakuje obecnie możliwości przyczynowego leczenia tej manifestacji klinicznej niedoboru alfa-1 antytrypsyny. Wskazania do przeszczepienia wątroby nie odbiegają od tych, które obowiązują w przeszczepieniu wątroby na innym tle: zaburzenia krzepnięcia, hipoaalbuminemia, krwawienie z żyłaków przełyku. Dawcą zwykle jest jeden z rodziców. Po przeszczepieniu fenotyp A1AT jest zgodny z fenotypem dawcy narządu a ponadto nie dochodzi do rozwoju rozedmy płuc (Chorostowska-Wynimko 2010).

## 2.9.1 Leczenie zapalenia tkanki podskórnej

W leczeniu zapalenia tkanki podskórnej wywołanego niedoborem alfa-1 antytrypsyny za najbardziej skuteczną uważana jest terapia zastępcza A1AT. W leczeniu I linii stosowany jest także dapson. Można także zastosować terapię prednizonem, tetracyklinami, immunosupresantami i lekami cytotoksycznymi (Fernández-Torres 2009).

## 2.9.2 Wytyczne kliniczne dotyczące terapii wrodzonego niedoboru alfa-1-antytrypsyny

Celem odnalezienia aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny przeprowadzono szybki przegląd literatury oraz stron internetowych europejskich oraz północnoamerykańskich pulmonologicznych towarzystw naukowych. Przeszukano również zasoby sieci Internet przy pomocy wyszukiwarki Google®. Dodatkowo, ze względu na małą dostępność zaleceń odnoszących się wyłącznie do chorych z niedoborem A1AT, wyszukiwano również zalecenia dotyczące praktyki klinicznej w leczeniu chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) z uwzględnieniem terapii zastępczej alfa-1 antytrypsyną. Wyszukiwanie ograniczono do dokumentów wydanych w ciągu ostatnich 5 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne następujących towarzystw naukowych:

- *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – 2022,*
- *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachverbände – 2018,*
- *European Respiratory Society – 2017,*
- *COPD Foundation – 2016.*

Zgodnie z wytycznymi *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* chorym z POChP związanym z A1ATD zaleca się stosowanie **dożylnego leczenia zastępczego alfa-1 antytrypsyną**, zwłaszcza chorym nigdy niepalącym lub byłym palaczom, z FEV1 35%-60% w.n. (*GOLD 2022*).

Opublikowane w 2017 r. wytyczne *European Respiratory Society* wskazują, że w badaniach klinicznych z randomizacją wykazano korzyści z **stosowania dożylnego leczenia zastępczego alfa-1 antytrypsyną** w zakresie zmniejszenia progresji rozedmy, ocenianego w badaniach densytometrycznych, u chorych z ciężkim A1ATD. Leczenie zastępcze alfa-1-antytrypsyną nie jest zalecane u chorych z genotypami PiSZ, PiMZ lub u chorych z jakimkolwiek genotypem aktualnie palących. U wybranych chorych z A1ATD można rozważyć chirurgiczne zmniejszenie objętości płuc. Jak zauważono, korzyści w zakresie poprawy przeżycia po przeszczepieniu płuc u chorych na A1ATD nie są wystarczająco udokumentowane, ale u większości chorych odnotowuje się poprawę jakości życia (*ERS 2017*).

Niemieckie wytyczne *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachverbände* opublikowane w 2018 r. rekomendują wprowadzenia **leczenia zastępczego alfa-1-antytrypsyną** po



indywidualnej ocenie w grupach pacjentów niepalących tytoniu z ciężkim A1ATD i FEV1 > 35% w.n. (AWMF 2018).

Zgodnie z wydanymi w 2016 roku rekomendacjami *COPD Foundation* u chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny i FEV1 30%-65% w.n. należy stosować **leczenie zastępcze alfa-1 antytrypsyną** (rekomendacja silna, wysoka jakość dowodów naukowych). Leczenie jest rekomendowane także u chorych z FEV1 < 30% w.n. (rekomendacja silna, niska jakość dowodów naukowych). Terapię tą można rozważyć także u pacjentów z FEV1 ≥ 65% po ocenie indywidualnego stosunku korzyści w zakresie spowolnienia progresji utraty funkcjonalności płuc, uwzględniając koszt terapii oraz brak dowodów naukowych na skuteczność takiego postępowania (rekomendacja silna, niska jakość dowodów naukowych). Leczeni zastępcze alfa-1-antytrypsyną rekomendowane jest także chorym z martwiczym zapaleniem tkanki tłuszczowej (*panniculitis*) (rekomendacja silna, niska jakość dowodów naukowych). Nie zaleca się leczenia zastępczego alfa-1-antytrypsyną w następujących grupach chorych: z genotypem MZ (rekomendacja silna, niska jakość dowodów naukowych), osobom palącym (rekomendacja słaba, niska jakość dowodów naukowych), osobom z rozedmą lub zaostreniami płuc bez obturacji (rekomendacja słaba, niska jakość dowodów naukowych), leczonym na choroby wątroby z powodu A1ATD (rekomendacja silna, niska jakość dowodów naukowych), po przeszczepieniu wątroby (rekomendacja silna, wysoka jakość dowodów naukowych). Nie zaleca się zabiegów zmniejszających objętość płuc u chorych z POChP związanym z niedoborem A1AT (rekomendacja słaba, niska jakość dowodów naukowych) (*COPD Foundation 2016*).

Odnalezione wytyczne podsumowano poniżej.

Region/państwo	Towarzystwo	Zalecana interwencja
zalecenia światowe	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2022)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>leczenie zastępcze alfa-1 antytrypsyną rekomendowane</b> u chorych z POChP związanym z A1ATD, zwłaszcza chorym nigdy niepalącym lub byłym palaczom, z FEV1 35%-60% w.n.</li> </ul>
zalecenia europejskie	<i>European Respiratory Society (ERS 2017)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>leczenie zastępcze alfa-1 antytrypsyną rekomendowane</b> u chorych z ciężkim A1ATD</li> <li>▪ <b>leczenie zastępcze alfa-1-antytrypsyną nie jest zalecane</b> u chorych z genotypami PiSZ, PiMZ lub u chorych z jakimkolwiek genotypem aktualnie palących</li> <li>▪ <b>zabiegi zmniejszające objętość płuc</b> oraz <b>przeszczepienie płuc</b> mogą być rozważone u chorych z A1ATD</li> </ul>
zalecenia niemieckie	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachverbände (AWMF 2018)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>leczenie zastępcze alfa-1 antytrypsyną rekomendowane</b> u chorych z ciężkim A1ATD niepalących tytoniu z FEV1 &gt; 35% w.n.</li> </ul>
zalecenia amerykańskie	<i>COPD Foundation (COPD Foundation 2016)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>leczenie zastępcze alfa-1 antytrypsyną rekomendowane</b> u chorych z A1ATD, z FEV1 35%-65% w.n. oraz z FEV1 &lt; 30% w.n. oraz u</li> </ul>

Region/państwo	Towarzystwo	Zalecana interwencja
		<p>pacjentów z martwiczym zapaleniem tkanki tłuszczowej (<i>panniculitis</i>); może być rozważone także pacjentów z FEV1 <math>\geq</math> 65% po ocenie indywidualnego stosunku korzyści w zakresie spowolnienia progresji utraty funkcjonalności płuc, uwzględniając koszt terapii oraz brak dowodów naukowych na skuteczność takiego postępowania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>leczenie zastępcze alfa-1-antytrypsyną nie jest zalecane</b> u chorych z A1ATD: z genotypem MZ, osobom palącym, osobom z rozedmą lub zaostreniami płuc bez obturacji, leczonym na choroby wątroby z powodu A1ATD, po przeszczepieniu wątroby;</li> <li>▪ <b>zabiegi zmniejszające objętość płuc</b> u chorych z POChP związanym z niedoborem A1AT nie są zalecane</li> </ul>

Data ostatniego wyszukiwania: 22 listopada 2021 roku.

### 2.9.3 Opcje terapeutyczne refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu

W chwili obecnej w Polsce nie ma opracowanego i wdrożonego programu terapeutycznego leczenia wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny. Refundacją nie jest objęta także żadna z terapii zastępczych niedoboru alfa-1 antytrypsyny. Jedyną możliwością skorzystania z terapii ludzkim alfa<sub>1</sub> inhibitorem proteiny dla polskich pacjentów pozostaje uczestnictwo w badaniach klinicznych. Obecnie chorzy mogą uczestniczyć w badaniach *SPARTA* (NCT01983241) i *SPARTA-OLE* (NCT02796937), w obu przypadkach prowadzonych w dwóch ośrodkach w Polsce (Samodzielnym Publicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie). Próba *SPARTA* ma na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania dwóch różnych dawek (60 i 120 mg/kg) preparatu alfa-1 antytrypsyny, Prolastin-C, w porównaniu do placebo, natomiast próba *SPARTA-OLE* długoterminową (do 2 lat) ocenę bezpieczeństwa stosowania tego preparatu w populacji chorych uczestniczących w badaniu *SPARTA*. Należy także zauważyć, że włączenie do badania klinicznego jest sytuacją tymczasową i nie gwarantuje ciągłego leczenia chorych – oba badania w niedługim czasie zostaną zakończone (odpowiednio w czerwcu 2025 r. i lipcu 2027 r.), a tym samym pacjenci stracą szansę na leczenie. Dodatkowo, z uwagi na projekt badania, nie wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu *SPARTA* otrzymają leczenie aktywne.

Jedną z manifestacji klinicznych wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny jest objawowa przewlekła obturacyjna choroba płuc. W jej terapii w ramach przewlekłego leczenia farmakologicznego stosuje się:

- wziewne cholinolityki krótkodziałające (SAMA) i długodziałające (LAMA),
- wziewne  $\beta_2$ -mimetyki krótkodziałające (SABA) i długodziałające (LABA),

- preparaty złożone: SABA + SAMA, LABA + LAMA,
- inhibitory fosfodiesterazy 4,
- teofilinę,
- wziewne glikokortykosteroidy,
- antyoksydanty i mukolityki (*GOLD 2022, Pierzchała 2021*).

Spośród wymienionych leków refundacją ze wskazania POChP nie są objęte mukolityki i antyoksydanty (karbocysteina jest objęta ryczałtem we wskazaniach mukowiscydoza i pierwotna dyskineza rzęsek, natomiast N-acetylocysteina nie jest objęta refundacją w żadnym ze wskazań).

Postępowanie medyczne obejmuje także opcje nefarmakologiczne, obejmujące odpowiednie odżywianie, unikanie narażenia na gazy i pyły, niepalenie tytoniu. Ponadto po wystąpieniu nasilonej rozedmy i cech niewydolności oddechowej w leczeniu przewlekłym mogą być stosowane domowe leczenie tlenem i rehabilitacja oddechowa. U części chorych konieczna może być również kwalifikacja do zabiegu chirurgicznego (bullektomii, operacyjnego lub bronchoskopowego zmniejszenia objętości płuc lub przeszczepienia płuc). Należy jednak podkreślić, że rozpoczęcie leczenia uzupełniającego A1AT nie cofa już dokonanej rozedmy (zniszczenia struktury płuc), a jedynie spowalnia dalszą progresję rozedmy, zatem leczenie objawowe farmakologiczne i nefarmakologiczne związane z leczeniem POChP o danym stopniu nasilenia nie jest komparatorem do leczenia przyczynowego.

### 3 Niezaspokojone potrzeby kliniczne

24 sierpnia 2021 r. Rada Ministrów przyjęła „Plan dla Chorób Rzadkich”, którego celem jest wprowadzenie kompleksowych rozwiązań mających poprawić opiekę medyczną dla osób cierpiących na choroby rzadkie. Plan ma charakter operacyjny i opisuje działania na lata 2021–2023 (RM 24/08/2021).

W ramach działań związanych z systemem opieki dla pacjentów dotkniętych chorobami rzadkimi zaproponowanych w dokumencie „Plan dla Chorób Rzadkich” uwzględnia się sześć podstawowych obszarów:

1. utworzenie Ośrodków Ekspertckich Chorób Rzadkich (OECR);
2. określenie kierunków poprawy diagnostyki chorób rzadkich, w tym dostępności do nowoczesnych metod diagnostycznych z wykorzystaniem wielkoskalowych badań genomowych;
3. zwiększenie dostępu do leków, wyrobów medycznych i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w chorobach rzadkich;
4. utworzenie Polskiego Rejestru Chorób Rzadkich;
5. wprowadzenie Paszportu Pacjenta z Chorobą Rzadką;
6. utworzenie Platformy Informacyjnej „Choroby Rzadkie”.

W dokumencie tym podkreśla się, że „choroby rzadkie stanowią ogromne wyzwanie zdrowotne i społeczne, co przy jednoczesnej niskiej częstotliwości ich występowania oraz dużym rozproszeniu w populacji ogólnej jest przyczyną zrozumiałych trudności w ustalaniu właściwego rozpoznania. Niezwykła różnorodność kliniczna oraz rzadkość występowania poszczególnych chorób rzadkich stanowi duże wyzwanie dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz specjalistów, którzy w swojej praktyce mogli nie spotkać się z chorobami rzadkimi. Wynikające z braku doświadczenia opóźnienie w ustaleniu właściwego rozpoznania jest potęgowane brakiem lub ograniczonym dostępem do niektórych współczesnych metod diagnostycznych, zwłaszcza do wielkoskalowych badań genomowych”. Jak wskazują eksperci „nie ulega wątpliwości, że wczesne ustalenie prawidłowego rozpoznania jest korzystne dla systemu ochrony zdrowia, ponieważ kończy uporczywą diagnostykę, która generuje znaczne koszty”. Utworzenie Ośrodków Ekspertckich Chorób Rzadkich (OECR) oraz określenie ścieżek diagnostycznych wpłynie na poprawę dostępu świadczeniobiorców z chorobami rzadkimi do diagnostyki, w tym genetycznej oraz wielodyscyplinarnej, koordynowanej opieki medycznej, prowadzonej zgodnie z aktualnym stanem wiedzy i możliwościami.

Równie ważnym celem „Planu dla Chorób Rzadkich” jest poprawa dostępu do leków stosowanych w chorobach rzadkich rozumiana jako racjonalizacja dostępu do terapii, to jest wypracowanie mechanizmów poprawiających dostęp w ramach ograniczonych zasobów, gdyż jak wskazują autorzy dokumentu:

- „obowiązujące regulacje prawne w zakresie refundacji są niedostosowane do specyfiki chorób rzadkich i technologii stosowanych w leczeniu”;
- „ustawa o refundacji nie wyróżnia technologii stosowanych w chorobach rzadkich”;
- „proces refundacyjny, w tym kryteria ustawowe brane pod uwagę podczas wydawania decyzji, nie uwzględniają w pełni specyfiki chorób rzadkich i stosowanych w nich technologii.”

Ponadto, jak wskazują autorzy dokumentu „ocena dowodów ich skuteczności wymaga uwzględnienia specyfiki chorób rzadkich”, a „w zakresie analizy klinicznej należy zwrócić uwagę, iż badania kliniczne są obciążone nie tylko małą liczebnością próby, ale często brakiem randomizacji, grupy kontrolnej, względnie krótkim czasem obserwacji, wykorzystaniem surogatów i tym samym ograniczoną oceną odległego wpływu na istotne klinicznie punkty końcowe.”

Zgodnie z przedstawionymi założeniami „Planu dla Chorób Rzadkich” „poprawa dostępu obejmuje zarówno leki innowacyjne, bez względu na status leku sierocego, jak i leki od dawna dostępne, w tym stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami”. Zwiększenie dostępności do leczenia osiągnięta zostanie przez:

- 1) **poprawę dostępu do leków, wyrobów medycznych i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego zarejestrowanych do stosowania w chorobach rzadkich przez:**
  - a) przeprowadzenie analizy w kierunku dokonania zmian w zakresie oceny technologii medycznych obejmujących rozwinięcie klasycznej oceny technologii medycznych do oceny technologii stosowanych w chorobach rzadkich przez wprowadzenie wielokryterialnej analizy decyzyjnej (MCDA, z ang. *multi-criteria decision analysis*),
  - b) określenie i wprowadzenie do ustawy o refundacji wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life year*) dla technologii posiadających dopuszczenie do stosowania w chorobach rzadkich,
  - c) wsparcie rozwoju i szerszego wykorzystania instrumentów podziału ryzyka,
  - d) wprowadzenie zmian w procedurze wnioskowania o refundację dotyczącą technologii o niewielkim wpływie na plan finansowy NFZ,

- 2) poprawę dostępu do leków stosowanych w chorobach rzadkich poza zarejestrowanymi wskazaniami (z ang. *off label*) dzięki określeniu zasad ich refundacji;
- 3) poprawę dostępu do leków stosowanych w chorobach rzadkich przed ich dopuszczeniem do obrotu i przed uzyskaniem refundacji ze środków publicznych;
- 4) zapewnienie dostępu do objawowych i wspomagających leków, wyrobów medycznych oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w chorobach rzadkich;
- 5) poprawę dostępu do leków oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych w ramach importu docelowego przez możliwość ich rozliczania w oddziale szpitalnym oraz finansowania dla chorych leczonych ambulatoryjnie.

Niezaspokojone potrzeby kliniczne oraz problemy organizacyjne opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi wskazywane przez ekspertów opracowujących „Plan dla Chorób Rzadkich” dotyczą również chorych na ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny.

Jak wynika z badań, jedynie około 15% rzeczywistych przypadków A1ATD jest zdiagnozowanych (Quinn 2020). Z uwagi na fakt, że A1ATD jest zaliczana do chorób rzadkich, a jej manifestacje płucne są bardzo zbliżone w obrazie klinicznym m.in. do POChP choroba bywa długo niediagnozowana prawidłowo, co zdecydowanie zmniejsza szansę chorych na spowolnienie jej przebiegu. Szacuje się, że średni czas do postawienia diagnozy wynosi około 5 lat (Quinn 2020). Poniekąd przyczynia się do tego także niska świadomość istnienia takiej jednostki chorobowej wśród lekarzy pierwszego kontaktu, co utrudnia prawidłowe zdiagnozowanie na wczesnych etapach rozwoju choroby. Dodatkowym utrudnieniem na drodze do właściwego rozpoznawania A1ATD jest brak dostępu do metod diagnostycznych właściwych dla tej jednostki chorobowej i/lub brak programów przesiewowych na poziomie krajowym, zwłaszcza wśród noworodków, co pozwoliłoby na szybsze wykrycie przypadków A1ATD o manifestacji wątrobowej.

Odrębnym zagadnieniem jest dostęp do leczenia chorych na A1ATD. Obecnie w Polsce pacjenci z A1ATD o manifestacji płucnej leczeni są objawowo lekami dostępnymi również dla chorych na klasyczną postać POChP. Brak dostępu w ramach finansowania ze środków publicznych do leczenia przyczynowego jakim jest podawana dożylnie alfa-1-antytrypsyna nie pozwala na leczenie tych pacjentów zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej. Uniemożliwia też pacjentom osiągnięcie realnych, popartych badaniami klinicznymi korzyści z wdrożenia takiego postępowania, a wśród nich najważniejszej jaką jest spowolnienie progresji utraty funkcjonalności płuc. Należy podkreślić, że istotny jest moment rozpoczęcia podawania preparatu alfa-1-antytrypsyny – obecnie zaleca się, aby u chorych potwierdzono obecność umiarkowanej lub ciężkiej obturacji (FEV1 30-70% w.n. po podaniu leku rozszerzającego oskrzela)

oraz obecność ciężkich wariantów niedoborowych, gdyż jak wykazano to właśnie ci pacjenci mogą odnieść największe korzyści kliniczne.

Zgodnie z opiniami chorych zachorowanie na A1ATD i objawy choroby wpływają zarówno na zmniejszenie zdolności do codziennej aktywności, jak i obniżenie samopoczucia pacjentów. W opinii rodzin i opiekunów diagnoza wiąże się z ich poważnym obciążeniem ekonomicznym m.in. niezdolnością do pracy na pełen etat czy dużym obciążeniem psychicznym z uwagi na konieczność sprawowania opieki (NICE 2018).

Rozpoczęcie finansowania leczenia produktem leczniczym Respreeza w ramach wnioskowanego programu lekowego stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną pacjentów oraz oczekiwania środowiska lekarskiego. Jest to technologia lekowa o udowodnionej skuteczności klinicznej, znanym profilu bezpieczeństwa, stanowiąca jedyną zarejestrowaną formę leczenia przyczynowego A1ATD. Rozpoczęcie leczenia przyczynowego chorych na A1ATD pozwoli także na zmniejszenie kosztów pośrednich zachorowania na A1ATD.

## 4 Wybór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej oparto na zapisach charakterystyki produktu leczniczego Respreeza (*ChPL Respreeza 2021*) i projekcie programu lekowego (opisanym szczegółowo w rozdziale 11.2).

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek ten można stosować u dorosłych chorych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa<sub>1</sub>-proteinyazy (np. genotypem PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), PiSZ), a pacjenci powinni być objęci optymalnym postępowaniem farmakologicznym i nefarmakologicznym i wykazywać oznaki postępującej choroby płuc (np. mniejsza natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa [FEV<sub>1</sub>], upośledzona zdolność chodzenia lub zwiększona liczba zaostrzeń) w ocenie lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru AAT (*ChPL Respreeza 2021*). Przedstawione kryteria są spójne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, który jest skierowany do dorosłych osób z ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny i rozedmą płuc oraz oznakami postępującej choroby płuc.

Do proponowanego programu lekowego mogą być włączone osoby dorosłe, u których łącznie spełnione są poniższe kryteria – kryteria te stanowią zatem definicję populacji docelowej:

1. ciężki niedobór alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny (alfa<sub>1</sub>-proteinyazy 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 – wymagane jest zatem potwierdzenie rozpoznania zarówno metodami ilościowymi (pomiar stężenia AAT, kryterium < 11μM wskazuje na ciężki niedobór, jest to próg ustalony empirycznie, przy stężeniu poniżej znacząco wzrasta ryzyko rozwoju powikłań płucnych) oraz jakościowymi – wykazanie obecności genotypu niedoborowego w genotypowaniu lub fenotypowaniu;
2. rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej (która jest uznawana za najbardziej czułą metodę jej wykrywania);
3. wartość należna FEV<sub>1</sub> po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70% (obecność umiarkowanej lub ciężkiej obturacji, co świadczy o obecności postępującej choroby płuc), FEV<sub>1</sub>/FVC < DGN (dolnej granicy normy) – kryterium diagnostyczne obecności POChP w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (*PTChP 2014*);
4. niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia (palenie tytoniu stanowi czynnik ryzyka progresji rozedmy, niepalenie tytoniu jest elementem postępowania nefarmakologicznego).



Udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B, jako jedno z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego związane z profilaktyką zakażeń wirusami hepatotropowymi nie zostało zawarte w kryteriach PICOS dotyczących populacji docelowej.

Dodatkowo u chorych należy wykluczyć niedobór IgA i brak obecności przeciwciał przeciwko IgA, ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości i anafilaktycznych, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Respreeza 2021*).

## 5 Liczebność populacji docelowej

Populację docelową stanowią chorzy spełniający łącznie poniższe kryteria:

- ciężki wrodzony 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;
- udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B.

Ze względu na niejednoznaczne dane literaturowe dotyczące epidemiologii niedoborów alfa1-antytrypsyny (*Horváth 2018*) oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o dane uzyskane od [REDACTED]

[REDACTED] (szczegółowy opis badania ankietowego zamieszczono w *BIA Respreeza 2021*). Na podstawie otrzymanych od [REDACTED] [REDACTED] przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji docelowej w następujących etapach:

1. Oszacowanie aktualnej liczby chorych na zdiagnozowanych chorych w wieku powyżej 18 r.ż. z potwierdzonym fenotypowaniem lub genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc;
2. Ustalenie corocznej liczby nowych chorych spełniających powyższe kryteria kwalifikacji;
3. Ustalenie udziału chorych spełniających kryteria kwalifikacji z etapu 1 oraz wartością FEV1 w zakresie 30-70%;
4. Ustalenie udziału chorych spełniających pozostałe szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (m.in. niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed

rozpoczęciem leczenia, udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B, gotowość pacjenta do podjęcia leczenia w programie lekowym).

### Etap 1

Aktualnie w Polsce jest [REDAKTOWANE] zdiagnozowanych chorych w wieku powyżej 18 r.ż. z potwierdzonym fenotypowaniem lub genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc – są to pacjenci ujęci w Krajowym Rejestrze Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyny.

### Etap 2

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej przyjęto, że rocznie średnio będzie diagnozowanych [REDAKTOWANE] **pacjentów** (średnia z zakresu wskazanego w badaniu ankietowym) spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (tj. wiek powyżej 18 r.ż., potwierdzony fenotypowaniem lub genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny, stężenie A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l), potwierdzona rozedma płuc).

### Etap 3

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji ujętymi w proponowanym programie lekowym do leczenia lekiem Respreeza® będą włączani wyłącznie chorzy z niedoborem alfa1-antytrypsyny u których wartość należąca FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela jest w zakresie 30-70% - kryterium to spełnia [REDAKTOWANE].

### Etap 4

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami [REDAKTOWANE] z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc. Przyjęto, że będą to chorzy spełniający podstawowe kryteria kwalifikacji uwzględnione w pierwszym etapie oszacowanie (Etap 1) z FEV1 w zakresie 30-70% (Etap 3) oraz spełniający szczegółowe kryteria kwalifikacji tj. niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B, gotowość pacjenta do podjęcia leczenia w programie lekowym. [REDAKTOWANE]

(Etap 3).

W kolejnych latach przyjęto udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji na tym samym poziomie.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie liczebności chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Tabela 14. Liczebność populacji docelowej chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Etap 1 i 2</b>			
Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL,	■	■	■
w tym nowych	■	■	■
<b>Etap 3</b>			
Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL,	■	■	■
Udział chorych z wartością należną FEV1 w zakresie 30-70%		■	
Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL z FEV 1 w zakresie 30-70%,	■	■	■
<b>Etap 4</b>			
Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL z FEV 1 w zakresie 30-70%,	■	■	■
<i>Udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do PL</i>		■	
<b>Liczebność populacji docelowej</b>	■	■	■

Liczebność populacji docelowej wynosi:

- ■ w 1 roku refundacji,
- ■ w 2 roku refundacji,
- ■ w 3 roku refundacji.

## 6 Opis ocenianej interwencji – Respreeza® (ludzki alfa1 inhibitor proteiny)

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym terapia ludzkim alfa<sub>1</sub> inhibitorem proteiny prowadzona będzie wśród osób dorosłych z potwierdzonym ciężkim wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny i rozedmą płuc, u których choroba ma charakter postępujący, co jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (*ChPL Respreeza 2021*).

Podawanie dożylnie preparatów A1AT ma charakter leczenia przyczynowego, prowadzonego przez całe życie chorego, a w ramach wnioskowanego programu lekowego zakłada się, że co 6 miesięcy następować będzie, prowadzona w ośrodku monitorującym leczenie, ocena stanu klinicznego chorego, kryteriów wyłączenia, tolerancji leczenia i poprawności dawkowania.

Ponieważ ocenianą interwencję 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, ocenę efektywności klinicznej nie ograniczono jedynie do konkretnego produktu osoczopochodnego, ale należy rozszerzyć na wszystkie dostępne preparaty ludzkiej alfa1-antytrypsyny, by maksymalnie wykorzystać wszystkie dostępne dowody kliniczne.

## 6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 28 lipca 2021 r. (*ChPL Respreeza 2021*).

Tabela 15 Opis ocenianej interwencji – Respreeza (*ChPL Respreeza 2021*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 D-35041 Marburg Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1006/001 EU/1/15/1006/002 EU/1/15/1006/003
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	20 sierpnia 2015 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	28 lipca 2021 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwkrwotoczne, inhibitor proteinyazy
Kod ATC		B02AB02
Dostępne preparaty		Respreeza 1000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji. Respreeza 4000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji. Respreeza 5000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Ludzki inhibitor alfa1-proteinyazy jest normalnym składnikiem krwi człowieka. Ludzki inhibitor alfa1-proteinyazy ma masę cząsteczkową 51 kDa i należy do rodziny inhibitorów proteaz serynowych. Uważa się, że ludzki inhibitor alfa1-proteinyazy jest głównym czynnikiem antyproteazowym w dolnych drogach oddechowych, gdzie hamuje elastazę neutrofilową (NE). Organizm normalnego zdrowego człowieka wytwarza wystarczającą ilość inhibitora alfa1-proteinyazy, aby kontrolować NE wytwarzaną przez aktywowane neutrofile i tym samym zapobiegać niepożądaną proteolizę tkanki płucnej przez

Respreeza®  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>NE. Czynniki, które zwiększają kumulację i aktywację neutrofilów w płucach, takie jak zakażenie dróg oddechowych lub palenie tytoniu, zwiększają w efekcie stężenie NE. Jednakże osoby z niedoborem endogennego inhibitora alfa1-proteiny nie są w stanie utrzymać odpowiedniego poziomu ochrony przed działaniem proteaz, w związku z czym występuje u nich szybsza proteoliza ścian pęcherzyków płucnych, rozpoczynająca się jeszcze przed wystąpieniem klinicznie jawnej obturacyjnej choroby płuc w trzeciej lub czwartej dekadzie życia.</p> <p>Podawanie produktu Respreeza zwiększa i utrzymuje zwiększone stężenie inhibitora alfa1-proteiny w surowicy oraz w płynie pokrywającym nabłonek (ang. <i>epithelial lining fluid, ELF</i>) płuc, co prowadzi do spowolnienia progresji rozedmy płuc.</p> <p>Produkt Respreeza jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteiny (np. z genotypem PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pacjenci powinni być objęci optymalnym postępowaniem farmakologicznym i nefarmakologicznym i wykazywać oznaki postępującej choroby płuc (np. mniejsza natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1), upośledzona zdolność chodzenia lub zwiększona liczba zaostrzeń) w ocenie lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru inhibitora alfa1-proteiny</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu Respreeza to 60 mg/kg masy ciała (mc.) podawane raz na tydzień.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Respreeza u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej) w specjalnie zaplanowanych badaniach klinicznych.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</u></p> <p>Nie przeprowadzono specjalnych badań. Nie można zalecić innego schematu dawkowania dla tych pacjentów.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Respreeza u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat). Nie ma dostępnych danych.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt Respreeza należy podawać wyłącznie po rekonstytucji w postaci infuzji dożylniej. Do rozpuszczenia proszku należy użyć wyłącznie wody do wstrzykiwań i podawania przy użyciu zestawu do podawania dożylnego (dołączonego do wielkości opakowania 4000 i 5000).</p> <p>Przygotowany roztwór należy podać w infuzji dożylniej z szybkością około 0,08 ml/kg mc./min. Szybkość infuzji można dostosować w zależności od tolerancji przez pacjenta. Zalecaną dawkę 60 mg/kg mc. należy podawać w infuzji przez około 15 minut. Jedna fiolka produktu Respreeza przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użycia.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> </ul>

Respreeza®  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Pacjenci z niedoborem IgA i rozpozną obecnością przeciwciał przeciwko IgA, ze względu na ryzyko ciężkich reakcji nadwrażliwości i anafilaktycznych.

#### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Należy przestrzegać zalecanej szybkości infuzji. Podczas pierwszej infuzji należy dokładnie obserwować stan kliniczny pacjenta, w tym parametry czynności życiowych, przez cały okres infuzji. W razie wystąpienia jakiegokolwiek reakcji, która może być związana z podawaniem produktu Respreeza, należy zmniejszyć szybkość infuzji lub przerwać podawanie produktu, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. W razie ustąpienia objawów wkrótce po przerwaniu podawania można wznowić infuzję z mniejszą, dobrze tolerowaną przez pacjenta szybkością.

#### Nadwrażliwość

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, także u pacjentów, którzy dobrze tolerowali uprzednie leczenie ludzkim inhibitorem alfa1-proteiny.

Respreeza może zawierać śladowe ilości IgA. U pacjentów z selektywnym lub ciężkim niedoborem IgA mogą rozwijać się przeciwciała przeciwko IgA i w związku z tym występuje u nich zwiększone ryzyko wystąpienia potencjalnie ciężkiej nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych.

Podjęte reakcje alergiczne lub anafilaktyczne mogą wymagać natychmiastowego przerwania infuzji, w zależności od rodzaju i ciężkości reakcji. W razie wystąpienia wstrząsu należy zastosować doraźne postępowanie lecznicze.

#### Leczenie w warunkach domowych/samodzielne podawanie przez pacjenta

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego w warunkach leczenia domowego/samodzielnego podawania przez pacjenta.

Potencjalne zagrożenia związane z leczeniem w warunkach domowych/samodzielnym podawaniem przez pacjenta są związane z przygotowaniem i podawaniem produktu leczniczego, jak również z postępowaniem w razie wystąpienia działań niepożądanych, a zwłaszcza reakcji nadwrażliwości.

Należy poinformować pacjentów o objawach reakcji nadwrażliwości.

Decyzję, czy dany pacjent kwalifikuje się do leczenia w warunkach domowych/samodzielnego podawania produktu, podejmuje lekarz prowadzący, który powinien zapewnić właściwe przeszkolenie (np. dotyczące rekonstytucji, stosowania zestawu Mix2Vial®, połączenia przewodu infuzyjnego, technik infuzji, prowadzenia dzienniczka leczenia, rozpoznawania działań niepożądanych i środków, jakie należy zastosować w razie wystąpienia takich działań) oraz regularną kontrolę stosowania produktu.

#### Czynniki zakaźne

Standardowe środki ostrożności zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo to, w



<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub nowo wykrytych wirusów i innych patogenów. Podejmowane środki są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), jak również bezotoczkowego wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV) i parwowirusa B19.</p> <p>U pacjentów przyjmujących regularnie/wielokrotnie inhibitory proteinaz pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć odpowiednie szczepienia (przeciwno WZW typu A i B).</p> <p><u>Palenie tytoniu</u></p> <p>Palenie tytoniu jest ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia i progresji rozedmy płuc. W związku z tym usilnie zaleca się rzucenie palenia i unikania narażenia na dym tytoniowy.</p> <p><u>Zawartość sodu</u></p> <p><u>Respreeza 1000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera około 37 mg (1,6 mmol) sodu w fiolce produktu Respreeza 1000 mg. Odpowiada to 1,9% zalecanej maksymalnej dobowej dawce sodu w diecie u osoby dorosłej.</p> <p><u>Respreeza 4000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera około 149 mg (6,5 mmol) sodu w fiolce produktu Respreeza 4000 mg. Odpowiada to 7,4% zalecanej maksymalnej dobowej dawce sodu w diecie u osoby dorosłej.</p> <p><u>Respreeza 5000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera około 186 mg (8,1 mmol) sodu w fiolce produktu Respreeza 5000 mg. Odpowiada to 9,3% zalecanej maksymalnej dobowej dawce sodu w diecie u osoby dorosłej. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.</p> <p>Pierwsze infuzje powinny być podawane pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru inhibitora alfa1-proteinazy. Kolejne infuzje mogą być podawane przez opiekuna lub pacjenta</p>
---	--

## 6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać preparatu alfa 1-antytrypsyny Respreeza nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 21/10/2021).

Respreeza®  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

## 7 Rekomendacji agencji HTA

### 7.1 Rekomendacje AOTMiT

Na stronach internetowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie odnaleziono informacji odnośnie rekomendacji Prezesa AOTMiT ani stanowiska Rady Przejrzystości dotyczących preparatu Respreeza®, odnaleziono natomiast rekomendacje odnoszące się do innego preparatu alfa-1 antytrypsyny – Prolastin (stan na dzień: 22.11.2021 r.).

Tabela 16. Podsumowanie wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych AOTMiT dla preparatów alfa-1-antytrypsyny.

Zlecenie	Nazwa produktu leczniczego, wskazanie	Stanowisko/rekomendacja
41/2017 (AOTMiT 47/2017)	<p><b>Nazwa produktu leczniczego:</b> Prolastin, inhibitor alfa-1-proteinazy</p> <p><b>Wskazanie:</b> niedobór inhibitora alfa-1-proteinazy, rozedma płuc (ICD-10 E88.0)</p>	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości:</b> Rada Przejrzystości <u>uznaje za niezasadne</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Prolastin (AOTMiT SRP 58/2017)</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT: <u>nie rekomenduje</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Prolastin (AOTMiT RP 34/2017)</p>

W stanowisku rady Przejrzystości wskazywano, że analiza efektywności klinicznej opierała się na przyroście QALY, który w istocie nie został wykazany, a koszty leczenia wielokrotnie przekraczają przyjęty próg opłacalności z punktu widzenia korzyści klinicznych (AOTMiT SRP 58/2017). Prezes AOTMiT uzasadniając negatywną rekomendację refundacyjną dla leku Prolastin wskazywał na wyniki analizy klinicznej: (nieistotne statystycznie) pogorszenie jakości życia chorych oraz brak znamienych wyników w zakresie poprawy funkcjonalności płuc oraz brak znamienego wpływu na przeżycie/ oczekiwany czas życia chorych w analizowanych próbach; analizy ekonomicznej: brak efektywności kosztowej terapii oraz nieadekwatny do wpływu na budżet płatnika instrument podziału ryzyka. Dodatkowym argumentem były potencjalne trudności związane z właściwym kontraktowaniem ocenianego świadczenia (AOTMiT RP 34/2017).

### 7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących preparatów alfa-1-antytrypsyny w leczeniu pacjentów chorych na wrodzony niedobór alfa-1 antytrypsyny (A1ATD, z ang. *alpha-*

1 antitrypsin deficiency) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)

Dane dotyczące inhibitora alfa-1 proteiny odnaleziono na stronach NICE, HAS, NCPE, SMC, AWMSG, IQWiG, CADTH. Odnalezione wytyczne podsumowano poniżej.

Tabela 17. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatów alfa-1-antytrypsyny.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2021	w toku	<u>Rekomendacja dotycząca leku Respreeza</u> : firma CSL Behring zobligowała się do dostarczenia danych, aby można było wykonać ocenę tej wysoce zaawansowanej technologii medycznej (z ang. <i>Highly specialised technology</i> ).
		2010	negatywna	<u>Rekomendacja ogólna dotycząca leczenia alfa-1-antytrypsyną</u> .
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2020	pozytywna	<u>Rekomendacja dotycząca leku Prolastin</u> : lek może być stosowany jako lek do zastosowania w leczeniu szpitalnym zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, dawkowaniem i czasem trwania terapii.
		2018	pozytywna	<u>Rekomendacja dotycząca leku Respreeza</u> : rekomendacja odnosząca się do zastosowania nowych dawek - 4000 mg i 5000 mg.
		2017	pozytywna	<u>Rekomendacja dotycząca leku ALFALASTIN</u> : leku do użytku pozaszpitalnego we wskazaniu do leczenia ciężkiej postaci wrodzonego niedoboru A1AT u chorych z fenotypem PiZZ lub PiSZ z rozedmą płuc w ramach zarejestrowanego dawkowania.
		2016	pozytywna	<u>Rekomendacja dotycząca leku Respreeza</u> w dawce 1000 mg: Lek może być stosowany jako lek do zastosowania w

Respreeza®  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				leczeniu szpitalnym zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, dawkowaniem i czasem trwania terapii.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2017	negatywna	Rekomendacja dotycząca leku Prolastin: nie wykazano efektywności kosztowej analizowanej terapii z uwagi na niedostarczenie niezbędnych dokumentów przez podmiot odpowiedzialny.
		2016	negatywna	Rekomendacja dotycząca leku Respreeza: nie wykazano efektywności kosztowej analizowanej terapii.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2016	negatywna	Rekomendacja dotycząca leku Respreeza: lek nie jest rekomendowany ze względu na niewystarczające dane dotyczące efektywności klinicznej i ekonomicznej.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2017	negatywna	Rekomendacja dotycząca leku Respreeza: lek nie jest rekomendowany ze względu na niewystarczające dane dotyczące efektywności klinicznej i ekonomicznej.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2013	negatywna	Rekomendacja ogólna dotycząca leczenia alfa-1-antytrypsyną. Leczenie uzupełniające AAT jest refundowane
		2022	w toku	Rekomendacja dotycząca leku Zemaira*: spodziewana data wydania wstępnej rekomendacji marzec 2022 r.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2007, 2010	pozytywna	Rekomendacje ogólne dotyczące leczenia alfa-1-antytrypsyną: <ul style="list-style-type: none"> <li>2007: zaaprobowano stosowanie terapii u pacjentów z A1ATD oraz FEV<sub>1</sub> &gt; 30% wartości należnej;</li> <li>2010: nie jest refundowana terapia u pacjentów z A1ATD oraz FEV<sub>1</sub> &lt; 30% wartości należnej.</li> </ul>
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	bd.	bd.	Na stronie agencji nie odnaleziono informacji o rekomendacjach.
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	bd.	bd.	Na stronie agencji nie odnaleziono informacji o rekomendacjach.
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	bd.	bd.	Na stronie agencji nie odnaleziono informacji o rekomendacjach.

\* produkt leczniczy Respreeza na rynku amerykańskim i w Kanadzie występuje pod nazwą Zemaira.

### Rekomendacje dotyczące produktu leczniczego Respreeza

Od 2018 roku w *National Institute for Health and Clinical Excellence* prowadzona jest ocena produktu leczniczego Respreeza®, jednakże nie przygotowano jeszcze ostatecznej rekomendacji, gdyż w związku z tym, iż jest to wysoce zaawansowana technologia NICE zobligował firmę składającą wniosek o

**Respreeza®**  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

dostarczenie dodatkowych danych. Ostatnia aktualizacji stanu tej rekomendacji została przedstawiona 13.05.2021 r (*NICE 2021*).

Na stronach francuskiej agencji *Haute Autorité de Santé* zamieszczono rekomendację, w ramach której potwierdzono, iż produkt leczniczy Respreeza® w dawce 1000 mg może być stosowany jako lek stosowany w leczeniu szpitalnym zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, dawkowaniem i czasem trwania terapii. Eksperti zwracają uwagę, iż określenie korzyści płynących z zastosowania tego preparatu w porównaniu do aktualnie stosowanej praktyki jest utrudnione ze względu na brak możliwości określenia istotności klinicznej obserwowanego w badaniach spowolnienia utraty gęstości tkanki płuc. Jednocześnie eksperci przytaczają stanowisko ekspertów FDA (*FDA 2009*), zgodnie z którym pomiary densytometryczne powinny stanowić główny punkt końcowy w badaniach nad terapiami stosowanymi we wrodzonym niedoborze alfa-1 antytrypsyny, a obserwowane w badaniu *RAPID* różnice pomiędzy ramieniem interwencji a kontroli były istotne statystycznie (*HAS 2016*). Wytyczne przygotowane przez tą samą agencję w 2018 r. odnosiły się do stosowania nowych dawek produktu leczniczego Respreeza®: 4000 mg oraz 5000 mg roztworu do wstrzykiwań. Decyzja o pozytywnej rekomendacji została podjęta pomimo przedstawienia przez Radę Przejrzystości informacji na temat małej korzyści ze stosowania tych dawek (*HAS 2018*).

Przygotowana w grudniu 2016 r. rekomendacja irlandzkiej agencji *National Centre for Pharmacoeconomics* wskazała, aby nie refundować produktu leczniczego Respreeza®. Taką decyzję podjęto z racji braku pewności co do wartości inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER). Główną przyczyną takiej sytuacji był brak klinicznych dowodów na związek pomiędzy stosowaniem inhibitora alfa-1-antytrypsyny a korzyścią w zakresie przeżycia pacjenta. Wskazano, że nie ma bezpośrednich dowodów na istnienie zależności między spadkiem gęstości tkanki płuc a śmiertelnością w przypadku niedoboru A1AT. Ostatecznie nie wykazano opłacalności stosowania tej terapii przy progu 45 000 Euro/QALY, stąd też nie rekomendowano produktu leczniczego Respreeza® do objęcia refundacją (*NCPE 2016*).

Eksperti szkockiej agencji *The Scottish Medicines Consortium* przygotowali dokument, w którym nie rekomendują stosowania produktu Respreeza® w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z ciężkim niedoborem alfa-1 antytrypsyny w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc. Jako uzasadnienie podano m. in. użycie w badaniu *RAPID* zastępczego punktu końcowego (spowolnienie utraty gęstości płuc), co do którego istotności klinicznej brak jest wystarczająco przekonujących dowodów (*SMC 2016*).

Eksperti walijskiej agencji *All Wales Medicines Strategy Group* podjęli decyzję o wydaniu negatywnej rekomendacji refundacyjnej dla stosowania produktu leczniczego Respreeza® w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych chorych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-inhibitora proteinyazy ze względu na nieprzedstawienie wystarczających dowodów na efektywność kliniczną i kosztową terapii (AWMSG 2017).

Obecnie trwa ocena produktu leczniczego Zemaira (Respreeza) przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, której zakończenie planowane jest na marzec 2022 r. (CADTH 2021).

### Rekomendacje ogólne dotyczące stosowania preparatów alfa-1-antytrypsyny lub innych produktów leczniczych niż Respreeza®

Eksperti brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Clinical Excellence* rekomendują, aby pacjentom z POChP, u których zidentyfikowano niedobór alfa-1 antytrypsyny, proponować kontakt ze specjalistycznymi centrami, w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia (rekomendacja numer 11, stopień D). Terapia zastępcza alfa-1 antytrypsyną nie jest rekomendowana dla tych pacjentów (rekomendacja numer 93, stopień D) (NICE 2010).

W 2007 roku kanadyjska agencja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* wydała obszerny dokument dotyczący stosowania alfa-1 inhibitorów proteinyazy u pacjentów z niedoborem alfa-1 antytrypsyny. W wyniku przeprowadzonego przez autorów przeglądu systematycznego dostępnych badań klinicznych stwierdzono, że stosowanie tej terapii może przynieść korzyść pacjentom z umiarkowanym niedoborem A1AT i umiarkowaną obturacją płuc (CADTH 2007). Na tej podstawie zaaprobowano stosowanie terapii u pacjentów z niedoborem A1ATD oraz wartością FEV<sub>1</sub> > 30% wartości należnej. W 2010 przeprowadzono również ocenę dotyczącą zasadności stosowania terapii zastępczej A1AT u pacjentów z niedoborem A1ATD oraz wartością FEV<sub>1</sub> < 30% wartości należnej. Eksperti uznali, że nie ma wystarczających dowodów na skuteczność tej terapii, pozwalających na jej refundację u wszystkich pacjentów z niedoborem A1AT oraz wartością FEV<sub>1</sub> < 30% wartości należnej. Biorąc pod uwagę negatywny wpływ na jakość życia, jaki niesie z sobą tak poważny stopień zwężenia dróg oddechowych, autorzy rekomendują w pierwszej kolejności optymalizację leczenia skojarzoną terapią wziewną (CADTH 2010).

Odnaleziono także dokument wydany przez niemiecki instytut *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, w którym przeprowadzono przegląd systematyczny rekomendacji i zaleceń praktyki klinicznej dotyczących leczenia POChP. W dokumencie tym przytoczone są również opisane powyżej rekomendacje NICE z 2010 r., dotyczące chorych z niedoborem A1AT, podtrzymano również stanowisko

zawarte w tych wytycznych (*IQWiG 2013*). Warto jednak podkreślić, że najnowsze niemieckie wytyczne z 2018 r. wskazują na korzyści kliniczne wprowadzenia leczenia zastępczego alfa-1-antytrypsyną po indywidualnej ocenie w grupach pacjentów niepalących tytoniu z ciężkim A1ATD i FEV<sub>1</sub> > 35% w.n (*AWMF 2018*), a leczenie produktami leczniczymi Respreeza i Prolastin jest finansowane (*Alpha-1 DE 2021*).

Eksperti *Haute Autorité de Santé* wydali pozytywne rekomendacje dla preparatów Prolastin, jako leku stosowanego w leczeniu szpitalnym zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, dawkowaniem i czasem trwania terapii (*HAS 2020*) i ALFALASTIN, jako leku do użytku pozaszpitalnego we wskazaniu do leczenia ciężkiej postaci wrodzonego niedoboru A1AT u chorych z fenotypem PiZZ lub PiSZ z rozedmą płuc w ramach zarejestrowanego dawkowania (*HAS 2017*).

Przygotowana w 2017 r. rekomendacja *National Centre for Pharmacoeconomics* wskazała, aby nie refundować produktu leczniczego Prolastin, gdyż nie wykazano efektywności kosztowej analizowanej terapii z uwagi na niedostarczenie niezbędnych dokumentów przez podmiot odpowiedzialny (*NCPE 2017*).

Data ostatniego wyszukiwania: 22 listopada 2021 roku.

## 8 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie u pacjentów z ciężkim niedoborem alfa-1 antytrypsyny w przypadku wystąpienia powikłań płucnych i rozwoju rozedmy o wczesnym początku leczenie POChP zgodne z obowiązującymi wytycznymi i ciężkością objawów (GINA 2021). Nie jest to jednak postępowanie przyczynowe mające na celu spowolnienie postępującej rozedmy płuc związanej z zachwianiem równowagi proteiny-antyproteiny, a jedynie objawowe, mające na celu łagodzenie objawów POChP. Zgodnie z rekomendacjami licznych towarzystw medycznych jedyną terapią, która stanowi leczenie przyczynowe jest leczenie zastępcze ludzką alfa-1 antytrypsyną (GOLD 2022, ERS 2017, AWMF 2018, COPD Foundation 2016).

W Polsce, refundacją nie jest objęty żaden z dostępnych w warunkach europejskich dożylnych preparatów A1AT. Ryczałtem objęte są natomiast leki stosowane w leczeniu objawowym POChP: wziewne i doustne kortykosteroidy, wziewne leki  $\beta_2$ -adrenergiczne i wziewne leki antycholinergiczne oraz teofilina stosowane w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Na tej podstawie należy uznać, że obecna praktyka kliniczna w Polsce nie odpowiada zaleceniom klinicznym i oparta jest wyłącznie o leczenie objawowe, które nie wpływa na poprawę stanu pacjentów, spowolnienie progresji rozedmy i wydłużenie przeżycia, a jedynie łagodzi przebieg choroby. Mając na względzie znaczne obniżenie oczekiwanej długości i jakości życia chorych poddanych wyłącznie leczeniu zachowawczemu świadczy to o istnieniu wciąż niezaspokojonej potrzeby klinicznej tej grupy chorych. Należy podkreślić, że rozpoczęcie leczenia uzupełniającego AAT nie cofa już dokonanej rozedmy (zniszczenia struktury płuc), a jedynie spowalnia dalszą progresję rozedmy, zatem optymalne postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne związane z objawowym leczeniem POChP o danym stopniu nasilenia nie jest komparatorem dla leczenia przyczynowego (nie będzie zastępowane).



Mając na względzie wytyczne praktyki klinicznej oraz brak finansowania leczenia uzupełniającego ciężki niedobór A1AT w Polsce, jako komparator dla wnioskowanej terapii należy przyjąć brak leczenia uzupełniającego AAT, które w badaniach klinicznych odpowiadałoby zastosowaniu placebo (+ optymalne postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne). 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 należy uwzględnić także porównawczą ocenę produktu Respreeza z innymi ludzkimi preparatami AAT (przede wszystkim w zakresie biorównoważności i bezpieczeństwa), zwłaszcza z preparatem Prolastin, który 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*.

## 9 Dobór punktów końcowych

### *Podstawa wyboru punktów końcowych do analizy klinicznej*

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT w celu oceny korzyści zdrowotnych należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: (1) punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności; (2) punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz (3) punkty końcowe odnoszące się do jakości życia; jak również (4) zdarzenia i działania niepożądane. Ocena efektywności klinicznej może być również przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie punktów końcowych „zastępczych” w takim przypadku wymagane jest wiarygodne wykazanie związku z punktami końcowymi istotnymi klinicznie, w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Ponadto zaznaczono, że punkty końcowe raportowane w analizach powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami oraz mieć zasadnicze („krytyczne”) znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych (AOTMIT 2016).

Dodatkowo jak wskazano w dokumencie „Plan dla Chorób Rzadkich”, „, którego celem jest wprowadzenie kompleksowych rozwiązań mających poprawić opiekę medyczną dla osób cierpiących na choroby rzadkie „ocena dowodów skuteczności wymaga uwzględnienia specyfiki chorób rzadkich”, a „w zakresie analizy klinicznej należy zwrócić uwagę, iż badania kliniczne są obciążone nie tylko małą liczebnością próby, ale często brakiem randomizacji, grupy kontrolnej, względnie krótkim czasem obserwacji, wykorzystaniem surogatów i tym samym ograniczoną oceną odległego wpływu na istotne klinicznie punkty końcowe” (RM 24/08/2021).

### *Możliwość oceny wpływu terapii na śmiertelność*

Warunkowany genetycznie niedobór A1AT prowadzi do zaburzenia równowagi proteazy-antyproteazy w tkance płucnej i znacznego przyśpieszenia w porównaniu do populacji ogólnej procesu niszczenia struktury płuc, utraty czynności płuc i wystąpienia cech nasilonej rozedmy, ostatecznie prowadzącej do krańcowej niewydolności oddechowej. Wrodzony niedobór A1AT powoduje zatem istotne skrócenie oczekiwanej długości życia (Dawkins 2009), w związku z czym jednym z najważniejszych celów analizy efektywności klinicznej powinna być ocena wpływu wnioskowanej terapii na **śmiertelność**. Jednocześnie, z uwagi na rzadkość tego schorzenia (choroba rzadka), heterogeniczność przebiegu choroby

wynikającą ze zróżnicowanego podłoża genetycznego oraz warunkowania wieloczynnikowego, o znaczącym wpływie czynników środowiskowych (np. różne przewlekłe narażenie na pyły, gazy czy palenie tytoniu) (por. rozdz. 2.5), a przede wszystkim rozwój choroby obejmujący dziesiątki lat, należy mieć na uwadze, że bezpośrednia ocena wpływu leczenia na śmiertelność może nie być możliwa do przeprowadzenia w ramach badań klinicznych z randomizacją. Rozważając tylko wielkość grupy badanej, w 2000 r. Schluchter i współautorzy, wykorzystując dane pochodzące z obserwacji 1 129 chorych z amerykańskiego rejestru NHLBI, oszacowali minimalną liczebność grup (z wyjściowym FEV<sub>1</sub> w zakresie 25-65% i 35-49% wartości należnej), umożliwiającą wykrycie różnic pomiędzy grupami badania klinicznego z randomizacją w stosunku 1:1, przy  $\alpha = 0,05$  z 90% mocą statystyczną w teście jednostronnym, przyjmując jako główne punkty końcowe zmianę FEV<sub>1</sub> lub śmiertelność. W oszacowaniach uwzględniono ryzyko utraty pacjentów z badania (*drop-outs*) oraz rozpoczęcia aktywnego leczenia przez chorych przypisanych do grup kontrolnych. W odniesieniu do oceny śmiertelności autorzy publikacji wskazują, że potencjalne RCT powinno pozwalać na wykrycie zmniejszenia śmiertelności w zakresie co najmniej 30–50%. Do wykrycia zmniejszenia śmiertelności o 30% w badaniu trwającym 5 lat, w populacji pacjentów z wyjściową wartością FEV<sub>1</sub> 35-49% wartości należnej (w.n.) konieczna byłaby rekrutacja co najmniej 648 pacjentów do każdej z grup badania, a w populacji chorych z FEV<sub>1</sub> w zakresie 25–65% w.n. – co najmniej 720 chorych na grupę. Do wykrycia zmniejszenia śmiertelności o 50%, przy analogicznych założeniach, konieczny byłby nabór do badania po, odpowiednio 208 i 232 osoby na grupę (por. tabela poniżej).

Tabela 18. Oszacowania liczebności próby wymaganej w kontrolowanym badaniu klinicznym oceniającym wpływ terapii na śmiertelność wśród chorych z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny i obturacyjną chorobą płuc (*Schluchter 2000*).

Wyjściowa wartość FEV <sub>1</sub> (% wartości należnej)	Zakładane zmniejszenie śmiertelności [%]	Wymagana liczba chorych w każdym z ramion badania <sup>^</sup>
35-49%	30%	648
	40%	342
	50%	208
	75% <sup>#</sup>	83
25-65%	30%	720
	40%	380
	50% <sup>#</sup>	232

<sup>^</sup> obliczenia wykonano przyjmując 5-letni okres trwania badania, z zakładaną rekrutacją w 2 pierwszych latach i kolejnymi 3 latami obserwacji oraz roczny współczynnik umieralności 8,7% i 7,8% wśród chorych nieleczonych odpowiednio z FEV<sub>1</sub> 35-49% i 25-65% wartości należnej;

<sup>#</sup> wartości obserwowane w populacji rejestru NHLBI.

Co więcej, jeżeli plan statystyczny badania zakładałby przeprowadzenie testów dwustronnych, podane wyżej liczebności prób (już bardzo duże – biorąc pod uwagę rzadkość występowania choroby) musiałyby zostać zwiększone o dodatkowe 23%. Autorzy cytowanej publikacji zauważają ponadto, że – mając na względzie dużą dostępność preparatów A1AT na świecie (przykładowo produkt leczniczy Prolastin został zarejestrowany przez FDA już w 1987 r.) – nie należy spodziewać się dużej liczby chętnych do udziału w badaniu klinicznym z randomizacją i grupą kontrolną placebo, w którym szansa otrzymania leczenia aktywnego wynosi jedynie 50% (*Schluchter 2000*). Wydaje się zatem, że ocena bezpośredniego wpływu wnioskowanej terapii na śmiertelność w docelowej populacji chorych nie zostanie przeprowadzona w ramach kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, realne wydaje się natomiast (mając na uwadze długotrwałe stosowanie A1AT w niektórych krajach) podejmowanie takiej oceny w ramach badań obserwacyjnych, w oparciu o rejestry chorych. W kontrolowanych badaniach klinicznych wpływ ocenianej interwencji na śmiertelność może natomiast zostać oceniony pośrednio – poprzez punkty końcowe „zastępcze”, o wiarygodnie wykazanym związku ze śmiertelnością. Zgodnie z wytycznymi AOT-MiT analiza kliniczna może być przeprowadzona w oparciu o wyniki zastępczych punktów końcowych, pod warunkiem ich walidacji pod względem związku z punktami końcowymi istotnymi klinicznie, w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego (*AOTMiT 2016*, s. 13).

*Możliwość oceny wpływu terapii na śmiertelność – pośrednio, poprzez analizę progresji rozedmy w badaniach gęstości tkanki płucnej tomografią komputerową (densytometria TK) (walidacja zastępczego punktu końcowego)*

Celem leczenia chorych z A1ATD jest spowolnienie progresji rozedmy płuc, stanowiącej główną przyczynę zgonu w tej populacji pacjentów (*Pierzchała 2021*). W fazie schyłkowej postępująca rozedma płuc prowadzi do transplantacji płuc lub śmierci pacjenta. Leczenie uzupełniające z zastosowaniem ludzkiej osoczopochodnej A1AT ma na celu przywrócić równowagę proteazy-antyproteazy

Za najlepsze narzędzie oceny progresji rozedmy uważane jest badanie tomografii komputerowej z ilościową oceną gęstości tkanki płuc – **ocena progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK**. Badanie to, z uwagi na duży stopień komplikacji i zalecenia towarzystw naukowych, nie jest stosowane do regularnej oceny rozedmy w rutynowej praktyce klinicznej, natomiast uważane jest za bardzo dobrą, wysoce czułą miarę progresji rozedmy płuc w badaniach klinicznych (*Campos 2018, Cazzola 2020*). Ocena gęstości tkanki płuc w badaniu tomografii komputerowej stanowi zwalidowaną i bardziej bezpośrednią (względem spirometrii i gazometrii) miarę rozedmy, dobrze odzwierciedlającą zarówno fizjologiczne jak i

kliniczne cechy tego schorzenia, pozwalającą wykazać progresję niezależnie od stopnia zaawansowania choroby oraz stanowiącą najlepszy, niezależny predyktor śmiertelności (Stockley 2010).

Stopień progresji rozedmy w badaniu densytometrycznym TK podlega zobiektywizowanej ocenie ilościowej. Otrzymane skany podlegają odpowiedniej obróbce komputerowej, a wyniki oceny mogą zostać wyrażone za pomocą zróżnicowanych miar (indeksów densytometrycznych): wartości 15 percentyla histogramu gęstości tkanki płuc (PD15, czyli takiej wartości, poniżej której znajduje się 15% wszystkich uzyskanych wyników); jako *voxel index*, czyli odsetek wokseli o gęstości mniejszej niż określony próg (na ogół –910 i/lub –950 jednostek Hounsfielda; HU); lub średnia gęstość płuc (MLD; ang. *mean lung density*; Parr 2009, Campos 2018). Istnieją wyniki badań wskazujących, że wskaźnik PD15 pozwala na ocenę progresji rozedmy z największą czułością (Parr 2009), niemniej stwierdzano również wysoki stopień korelacji pomiędzy wspomnianą miarą a wskaźnikiem *voxel index* (Dawkins 2003). Przyjęcie jako głównego punktu końcowego rocznego spadku gęstości płuc (PD15) pozwoliło obniżyć wymaganą liczebność próby w badaniu klinicznym z randomizacją do osiągalnej wielkości 180 osób (przy  $\alpha = 0,05$  z 80% mocą statystyczną w teście dwustronnym, zakładając utratę chorych z badania na poziomie 25%; Chapman 2015).

Z uwagi na wymienione wyżej cechy, wskazujące na zasadność oceny tego punktu końcowego jako jednego z głównych wyników analizy klinicznej, ocenę progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK poddano w APD walidacji jako punkt końcowy zastępczy dla śmiertelności, poprzez przegląd badań naukowych oceniających związek tego parametru klinicznego ze śmiertelnością/przeżyciem chorych z wrodzonym niedoborem A1AT. Zidentyfikowane badania (strategia wyszukiwania i szczegółowe kryteria włączenia – patrz: Załącznik 10.2), wraz z wynikami i wnioskami odnoszącymi się do związku pomiędzy wynikami oceny densytometrycznej płuc z śmiertelnością/przeżywalnością zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Związek oceny progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK ze śmiertelnością/przeżywalnością chorych z wrodzonym niedoborem A1AT – zidentyfikowane badania pierwotne.

Badanie	Populacja	Wynik oceny związku parametrów oceny gęstości płuc w TK ze śmiertelnością
<p><i>Green 2016</i></p> <p><b>Cel:</b> Weryfikacja hipotezy o związku spadku gęstości tkanki płuc w badaniu densytometrycznym TK z przeżyciem lub pogorszeniem QoL u chorych z A1ATD.</p> <p><b>Metodyka:</b> Badanie kohortowe z retrospektywną analizą danych gromadzonych</p>	<p>Chorzy z rozpoznaniem A1ATD o genotypie PiZZ, u których nigdy nie stosowano leczenia substytucyjnego A1AT, zarejestrowani w brytyjskim rejestrze pacjentów, z dostępnymi <math>\geq 2</math> jakościowymi skanami TK, wykonanymi przed 2010 r.;</p>	<p><b>Wynik analizy statystycznej:</b> W analizie jednoczynnikowej spadek gęstości tkanki płuc w polu górnym i dolnym wykazywał związek z przeżywalnością na poziomie <math>p &lt; 0,15</math>, przyjętym jako kryterium włączenia danej zmiennej do analizy wieloczynnikowej (kryterium to nie zostało spełnione dla gęstości tkanki płuc w całym płucu). Z uwagi na niską liczbę zgonów w okresie obserwacji (<math>n = 27</math>) do analizy wieloczynnikowej (regresja Cox'a) wybrano wyjściową gęstość</p>

Badanie	Populacja	Wynik oceny związku parametrów oceny gęstości płuc w TK ze śmiertelnością
<p>prospektywnie w brytyjskim rejestrze chorych z A1ATD.</p> <p><b>Ocena densytometryczna:</b> Pomiarów densytometrycznych dokonywano w celach naukowych (w ramach protokołu innego badania), u chorych w stanie stabilnym, przy TLC. Gęstość całych płuc mierzone jako 15 percentyl (15PD) gęstości, wyliczony z histogramu wokseli tkanki płucnej dla wartości -910 jednostek Hounsfielda (HU) i zdefiniowano jako próg gęstości najniższych 15% wokseli. Na podstawie całkowitego ubytku gęstości tkanki płuc i czasu pomiędzy skanami określano roczną utratę gęstości tkanki płuc na pacjenta. Okres obserwacji zdefiniowano jako czas od momentu oceny zmian gęstości płuc do dnia analizy (obserwacje były cenzorowane w dniu 31.12.2012 r.).</p>	<p>uwzględniano pacjentów z pomiarami gęstości całych płuc, jak oceną w dolnym i górnym polu.</p> <p>N = 76 – ocena gęstości tkanki płuc w całych płucach; N = 29 – ocena gęstości tkanki płuc wyłącznie w górnym polu.</p>	<p>tkanki płuc, jako czynnik w największym stopniu różnicujący pacjentów przeżywających od zmarłych. W analizie wieloczynnikowej wyjściowa gęstość tkanki płuc (<math>p = 0,029</math>) oraz spadek gęstości tkanki płuc w dolnym polu (<math>p = 0,048</math>) były istotnie związane z ryzykiem zgonu, natomiast w przypadku pacjentów ze spadkiem gęstości tkanki płuc w górnym polu wystąpił nieistotny statystycznie trend w kierunku takiego związku (<math>p = 0,072</math>).</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wykazano, że zmiana w densytometrii TK stanowi wiarygodny zastępczy punkt końcowy dla przeżycia chorych z A1ATD.</p>
<p><i>Dawkins 2009</i></p> <p><b>Cel:</b> Eksploracyjna ocena czynników determinujących śmiertelność i przeżycie, z uwzględnieniem statusu społecznego, w grupie chorych obserwowanych przez ponad 9 lat w ramach brytyjskiego programu ADAPT (<i>Antitrypsin Deficiency Assessment and Programme for Treatment</i>).</p> <p><b>Ocena densytometryczna:</b> Pełny skan TK wykonywano przy maksymalnym wdechu (warstwy 10 mm), a ograniczony skan – przy wydechu (warstwy 30 mm). Do analizy wybrano 2 warstwy: na poziomie łuku aorty (górne pole) i na poziomie żyły dolnej płucnej/ujścia do prawego przedsionka (dolne pole). Proporcję tkanki rozedmowej (<i>voxel index</i>) obliczano jako odsetek wokseli o gęstości tkanki płuc mniejszej niż -910 HU.</p> <p><b>Metodyka:</b> Badanie kohortowe, dane były gromadzone prospektywnie (w ramach szerszego projektu badań nad naturalnym przebiegiem A1ATD) w pojedynczym ośrodku badawczym.</p>	<p>Kohorta pierwszych pacjentów z A1ATD, o fenotypie PiZ, którzy zostali włączeni do programu ADAPT w Birmingham, obserwowani w okresie od 07.1996 do 07.2005. Żaden z pacjentów nie otrzymał terapii A1AT.</p> <p>N = 488</p>	<p><b>Wynik analizy statystycznej:</b> Wynik oceny densytometrycznej tkanki płuc w TK, wyrażony jako <i>voxel index</i>, wykazuje istotny związek ze śmiertelnością (wyższa wartość indeksu, wskazująca na większy stopień rozedmy, związana jest z wyższą śmiertelnością). Wyniki są zbliżone w odniesieniu do oceny górnych i dolnych pól płucnych. W analizie regresji Cox'a, przeprowadzonej w celu korekty wpływu czynnika wieku, związek badanych parametrów ze śmiertelnością ulega modyfikacji, ale pozostaje silny [w porównaniu grup ze skrajnymi wynikami: <i>voxel index</i> &lt;15% vs ≥45% HR = 0,137 (95% CI: 0,032; 0,589); <math>p = 0,008</math>].</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Na śmiertelność wśród brytyjskich pacjentów z A1ATD wpływ mają: wyjściowa wartość FEV1, wskaźnik RV/TLC, <math>K_{CO}</math> oraz rozległość rozedmy w ocenie TK (a nie mają: klasa społeczna i poziom edukacji).</p>
<p><i>Dawkins 2003</i></p> <p><b>Cel:</b> Ocena potencjalnej wartości predykcyjnej charakterystyk fizjologicznych, radiologicznych i określających stan zdrowia, dostępnych w brytyjskim rejestrze chorych z A1ATD, w odniesieniu do śmiertelności całkowitej i śmiertelności</p>	<p>Pacjenci z A1ATD, o fenotypie PiZ (genotyp PiZZ), poddani ocenie i obserwacji w ośrodku prowadzącym badanie w okresie od 03.1996 do 05.2001. Analizę wieloczynnikową przeprowadzono w populacji pacjentów, w</p>	<p><b>Wynik analizy statystycznej:</b> Wstępne analizy jedno-czynnikowe wskazały, że obraz TK górnego pola płuc, a następnie – obraz dolnego pola płuc, wykonywany przy wydechu wykazuje najsilniejszy związek ze śmiertelnością całkowitą i oddechową (spośród badanych czynników). Wyniki te zostały potwierdzone w analizie wieloczynnikowej – obrazy TK górnego i dolnego pola płuc, wykonywane przy wydechu,</p>

Badanie	Populacja	Wynik oceny związku parametrów oceny gęstości płuc w TK ze śmiertelnością
<p>z przyczyn oddechowych, w grupie pacjentów obserwowanych do 4 lat.</p> <p><b>Metodyka:</b> Badanie kohortowe, z retrospektywną analizą danych gromadzonych prospektywnie (w ramach szerszego projektu badań nad naturalnym przebiegiem A1ATD) w pojedynczym ośrodku badawczym.</p> <p><b>Ocena densytometryczna:</b> Pełny skan TK wykonywano przy maksymalnym wdechu (warstwy 10 mm), a ograniczony skan – przy wydechu (warstwy 30 mm). Do analizy wybrano 2 warstwy: na poziomie łuku aorty (górne pole) i na poziomie żyły dolnej płucnej/ujęcia do prawego przedsiönka (dolne pole). Proporcję tkanki rozedmowej (<i>voxel index</i>) obliczano jako odsetek wokseli o gęstości tkanki płuc mniejszej niż –910 HU.</p>	<p>przypadku których dostępne były kompletne dane, z wyłączeniem chorych po przeszczepie.</p> <p>N = 170</p>	<p>stanowiły najlepsze, niezależne predyktory, odpowiednio śmiertelności całkowitej [HR = 1,038 (95% CI: 1,012; 1,064) na zmianę <i>voxel index</i> o 1 jednostkę; p = 0,003] oraz śmiertelności z przyczyn oddechowych [HR = 1,105 (95% CI: 1,028; 1,186) na zmianę <i>voxel index</i> o 1 jednostkę; p = 0,006]. Jedynym innym czynnikiem wnoszącym dodatkową, niezależną informację predykcyjną był wiek pacjentów.</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Wyniki analiz spójnie pokazują, że obrazy TK stanowią najlepsze, niezależne predyktory śmiertelności. Jakkolwiek obrazy górnego pola przy wydechu wykazywały najlepszy związek ze śmiertelnością, każdy z pozostałych trzech analizowanych obrazów pozwalałby na bardzo zbliżoną, dobrą predykcję ryzyka zgonu. Wyniki obrazowania TK pozwalają na predykcję śmiertelności całkowitej i śmiertelności z przyczyn oddechowych u chorych z A1ATD i wydają się mieć przewagę w tym zakresie nad parametrami funkcji płuc, w szczególności nad FEV1.</p>

Zidentyfikowano 3 badania, w których ocenie poddano związek pomiędzy progresją rozedmy wyrażoną we wskaźnikach densytometrycznych: *Green 2016*, *Dawkins 2009* i *Dawkins 2003*. Wszystkie włączone badania były badaniami obserwacyjnymi, kohortowymi, a analizowane dane były gromadzone prospektywnie. Do wszystkich badań włączono chorych z rozpoznaniem A1ATD, o fenotypie PiZ (genotypie PiZZ), a zatem – pacjentów z ciężkim niedoborem A1AT. Oceny gęstości tkanki płucnej dokonywano poprzez ocenę PD15 (*Green 2016*) lub wskaźnika *voxel index* (*Dawkins 2009*, *Dawkins 2003*). Liczebność grup, w których analizowano zależność pomiędzy wskaźnikami densytometrycznymi a śmiertelnością/przeżywalnością, wynosiła od 76 pacjentów w badaniu *Green 2016* do 488 pacjentów w badaniu *Dawkins 2009*.

We wszystkich badaniach stwierdzono istotny statystycznie związek pomiędzy wynikami densytometrycznej oceny progresji rozedmy płuc a przeżywalnością lub śmiertelnością. Autorzy badania *Green 2016*, przeprowadzonego w celu weryfikacji hipotezy o związku spadku gęstości tkanki płuc w badaniu densytometrycznym TK z przeżyciem lub pogorszeniem jakości życia u chorych z A1ATD we wnioskach stwierdzają, że zmiana w densytometrii TK stanowi wiarygodny zastępczy punkt końcowy dla przeżycia chorych z A1ATD. W badaniu *Dawkins 2003*, którego cel zdefiniowano szerzej, jako ocenę potencjalnej wartości predykcyjnej szeregu zróżnicowanych charakterystyk pacjentów, w tym fizjologicznych i radiologicznych, stwierdzono ponadto (w ramach wieloczynnikowej analizy regresji), że wyniki oceny densytometrycznej TK stanowiły najlepsze, niezależne predyktory śmiertelności pacjentów z A1AT, spośród licznych, analizowanych parametrów klinicznych. Także w trzecim badaniu, *Dawkins 2009*, w którym przedmiotem oceny były zróżnicowane czynniki determinujące przeżycie (badane w ramach analiz



jedno- i dwuczynnikowych – z korektą wpływu wieku), uzyskano wynik spójny z wynikami dwóch wyżej wspomnianych badań, świadczący o silnym, istotnym statystycznie związku oceny densytometrycznej progresji rozedmy z ryzykiem zgonu chorych na A1ATD. Wyniki przeprowadzonego przeglądu potwierdzają zatem, że ocena progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK stanowi punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie (tj. ze śmiertelnością/przeżywalnością), w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego, tj. ciężkiego, wrodzonego niedoboru A1AT.

Wartość oceny densytometrycznej jako punktu końcowego została uznana przez urzędy rejestracji leków. W raporcie oceniającym wnioskowaną terapię Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency – EMA*) stwierdza, że „utrata tkanki płuc mierzona przy całkowitej objętości płuc (TLC) poprzez densytometrię TK całych płuc, tj. 15 percentyl, jest uznawana za odpowiedni punkt końcowy (*relevant endpoint*), ponieważ mierzy zmiany fizjologiczne zachodzące w narządzie dotkniętym chorobą” (*EPAR 2015*, s. 97–98). Podobnie komitet Amerykańskiego Urzędu ds. Leków (*U.S. Food and Drug Administration – FDA*) – *Center for Biologics Evaluation and Research* (CBER) określił ocenę densytometryczną tkanki płuc w seryjnej TK o wysokiej rozdzielczości jako „odpowiedni, istotny klinicznie punkt końcowy (*an appropriate clinically meaningful endpoint*) w ocenie wpływu terapii wspomagającej dożylnymi produktami alfa-1 antytrypsyny na progresję rozedmy płuc” (*FDA 2009*, s. 3).

Zatem, 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;
- 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  $\alpha_1$ -antytrypsyny;
- zwalidowaną i potwierdzoną badaniami czułość pomiarów densytometrycznych, pozwalających ocenić zmiany patofizjologiczne zachodzące u chorych;
- 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.

#### *Inne punkty końcowe istotne klinicznie*

Ocenie należy poddać również wpływ wnioskowanego leczenia na **częstość występowania zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc**. Objawowa postać POChP należy do najczęstszych powikłań ciężkiego niedoboru A1AT. W zaleceniach dotyczących leczenia chorych z A1AT zwraca się uwagę na konieczność rygorystycznego leczenia zaostrzeń u pacjentów a chorobą płuc rozwijającą się w przebiegu ciężkiego niedoboru A1AT, z uwagi na duże ryzyko progresji choroby. W szczególności jako „szczególnie istotny problem kliniczny” u chorych z ciężkim niedoborem A1AT wskazano infekcyjne zaostrzenia POChP (*Chorostowska-Wynimko 2016*). Zaostrzenia obturacyjnej choroby płuc są okresami, w których pacjent doświadcza nasilenia objawów choroby – duszności, kaszlu, odkrztuszania plwociny, w stopniu większym, niż zwykłe wahania tych objawów z dnia na dzień. Odkrztuszana plwocina może mieć charakter ropny i często zwiększa się jej ilość; może wystąpić również gorączka (*Mejza 2012*). Częstość występowania zaostrzeń stanowi zatem punkt końcowy istotny klinicznie – bezpośrednio odczuwalny przez pacjenta odnoszący się do przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej i związany z celami leczenia.

Ze względu na fakt, iż A1ATD jest chorobą w znacznym stopniu upośledzającą **jakość życia** (z ang. *Quality of Life*, QoL) chorych (*Beiko 2019*) istotna jest także ocena tego, istotnego klinicznie, punktu końcowego. Uwzględniając towarzyszące wrodzonemu niedoborowi A1AT powikłania płucne (rozedmę) można posłużyć się Kwestionariuszem Szpitala Św. Jerzego (*St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), który został zaprojektowany do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, a więc chorób o zbliżonym przebiegu klinicznym. Zawiera on 50 pytań i 76 odpowiedzi przedstawionych w 3 domenach: objawy, aktywność i wpływ na życie, a wynik całkowity otrzymany za pomocą kwestionariusza SGRQ oraz wyniki dla poszczególnych podskal mogą znajdować się między 0 (najmniejsze upośledzenie QoL) a 100 (największe upośledzenie QoL). Minimalna różnica istotna klinicznie (z ang. *Minimal Clinically Important Difference*, MCID) dla zmiany wyników w domenach SGRQ wynosi 4 pkt (*Jones 2005*).

Ponieważ postęp choroby powoduje u pacjentów zmniejszoną tolerancję wysiłku efekt leczenia może być badany także poprzez ocenę zmian w **wydolności fizycznej** pacjentów, którą można przeprowadzić wykorzystując testy marszowe np. test ISWT (z ang. *incremental shuttle walk test*). W teście tym ocenia

się odległość pokonaną przez chorego w danej jednostce czasu w metrach, a zwiększenie pokonywanego dystansu w kolejnych pomiarach oznacza poprawę wydolności fizycznej chorego.

Niezbędne jest również przeprowadzenie **oceny bezpieczeństwa** stosowania preparatu A1AT podawanego dożylnie – częstości występowania zdarzeń niepożądanych w tym ciężkich (*serious*), związanych z leczeniem oraz prowadzących do przerwania badania. Wytyczne AOTMiT zalecają ponadto przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i EMA oraz FDA.

Z punktu widzenia pacjenta, jak również wpływu na system opieki zdrowotnej i efektywności kosztów ocenianej terapii, raportowaniu w analizie klinicznej powinny także podlegać wyniki dotyczące wpływu wnioskowanego leczenia na **zmiany w zużyciu zasobów opieki medycznej**: hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć, dodatkowe (nieplanowane) konsultacje lekarskie.

*Inne punkty końcowe, odzwierciedlające istotne aspekty problemu zdrowotnego*

Z uwagi na charakter choroby, źródłem istotnych informacji o efektywności ocenianego leczenia mogą dostarczyć zmiany w wynikach **badania czynnościowego układu oddechowego**, tj. pomiarów spirometrycznych. Istotny, silny związek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>) ze śmiertelnością pacjentów z ciężkim niedoborem A1AT wykazano już w latach 80 i 90-tych XX wieku (*A1ATD-RSG 1998, Wu 1998, Seersholm 1994*). W późniejszych badaniach, uwzględniających także wyniki densytometrycznej oceny progresji rozedmy (densytometria TK), wnioski dotyczące wartości predykcyjnej tego parametru w populacji chorych z A1AT były zróżnicowane (*Green 2016, Dawkins 2009, Dawkins 2003*). Niemniej, w praktyce klinicznej pomiary spirometryczne (natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej – FEV<sub>1</sub>, natężonej pojemności życiowej – FVC oraz pojemności życiowej – VC) stanowią podstawę monitorowaniu progresji obturacji płuc u pacjentów z niedoborem A1AT (*Pierzchała 2021*). Jako punkt końcowy oceny skuteczności terapii wynik pomiaru FEV<sub>1</sub> uznawany jest za jeden z parametrów czynności płuc charakteryzujących się najlepszą powtarzalnością wyników i jest zalecany EMA do oceny w badaniach klinicznych u chorych na POChP (*EMA 2012*).

W praktyce klinicznej istotną rolę w monitorowaniu progresji obturacji płuc pełni także **pomiar zdolności dyfuzyjnej płuc**, czyli transferu gazów przez barierę pęcherzykowo-łośniczkową spowodowanego różnicą ciśnień parcjalnych pomiędzy powietrzem pęcherzykowym a krwią naczyń włosowatych. Zdolność dyfuzyjna tlenu oceniana jest za pośrednictwem badania zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla DL<sub>CO</sub> (ang. *diffusing capacity for carbon monoxide*), które może być uzupełnione oceną współczynnika dyfuzji

$K_{CO}$  (ang. *carbon monoxide transfer coefficient*). Zmniejszenie wartości wspomnianych parametrów towarzyszy postępowi rozedmy (*Pierzchała 2021, Piorunek 2007*). Wartość  $K_{CO}$  jest parametrem klinicznym wykazującym statystycznie istotny związek ze śmiertelnością chorych z ciężkim niedoborem A1AT (*Dawkins 2009, Dawkins 2003*), jakkolwiek w analizie wieloczynnikowej uwzględniającej wskaźniki densytometryczne progresji rozedmy czynnik ten nie wnosił dodatkowej, niezależnej informacji predykcyjnej (*Dawkins 2003*).

Posługując się wynikami obrazowania TK można ocenić ponadto **zmianę masy i objętości (pojemności) płuc**, uzyskując uzupełniającą informację o wpływie leczenia na patologiczne zmiany w tym narządzie.

Istotą terapii wrodzonego niedoboru alfa-1-antytrypsyny stanowi kompensacyjne uzupełnienie niedoboru tego białka ważna jest więc także ocena **zmiany stężenia A1AT w surowicy** pacjentów, zachodzącej pod wpływem stosowania wnioskowanej terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 20. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy [MCID – dla skal]	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżywalność /śmiertelność	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do śmiertelności	Krytyczny	Ciężki, wrodzony niedobór A1AT jest chorobą negatywnie wpływającą na przeżycie*
Progresja rozedmy w densytometrii TK	<u>Punkt końcowy o wiarygodnie wykazanym związku z punktem końcowym istotnym klinicznie</u> (śmiertelnością) w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt końcowy stanowiący najlepszą, wysoce czułą, obiektywną (zautomatyzowana ocena ilościowa) miarę progresji rozedmy płuc (<i>Campos 2018, Cazzola 2020, Stockley 2010</i>) – stanu stanowiącego najczęstszą przyczynę zgonu w docelowej populacji pacjentów</li> <li>• 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 (<i>Parr 2017, FDA 2009</i>)</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia chorych z ciężkim niedoborem A1AT (spowolnienie progresji rozedmy)</li> <li>• <u>wykazany, silny, istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/ przeżywalnością**</u></li> </ul>
Zaostrzenia POChP	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkt końcowy odnoszący się do odczuwalnych dla pacjenta zdarzeń występujących w przebiegu choroby (znaczące nasilenie duszności, kaszlu, odkrztuszania płwociny; możliwa gorączka i ropny charakter płwociny)</li> <li>• bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia chorych z ciężkim niedoborem A1AT (konieczność rygorystycznego leczenia zaostrzeń, z uwagi na duże ryzyko progresji choroby płuc)</li> </ul>
Jakość życia [SGRQ: MCID = 4 pkt]	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u> , odnoszący się do jakości życia	Krytyczny	Ciężki, wrodzony niedobór A1AT jest chorobą negatywnie wpływającą na jakość życia chorych
Wydolność fizyczna (np. w testach marszowych)	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u>	Ważny	Punkt końcowy odnoszący się do parametru bezpośrednio odczuwalnego dla pacjenta
Wydolność płuc – parametry spirometryczne i wskaźniki zdolności dyfuzyjnej płuc	Punkt końcowy odzwierciedlający istotne aspekty problemu zdrowotnego, o istotnym związku z przeżyciem	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry kliniczne stosowane w celu monitorowania progresji obturacji płuc w rutynowej praktyce</li> <li>• wartości FEV1 i K<sub>CO</sub> wykazują istotny statystycznie związek ze śmiertelnością/przeżywalnością w docelowej populacji chorych (przy czym są gorszymi predyktorami śmiertelności/przeżywalności od wskaźników densytometrycznych)<sup>^^</sup></li> </ul>
Inne parametry <sup>^</sup> określające stopień progresji rozedmy (np. masa i objętość płuc w TK)	Punkty końcowe odzwierciedlające istotne aspekty problemu zdrowotnego	Ważny	Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia chorych z ciężkim niedoborem A1AT (spowolnienie progresji rozedmy)
Zdarzenia niepożądane	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u>	Krytyczny	Terapia stosowana przewlekłe
Zużycie zasobów opieki medycznej	<u>Punkt końcowy istotny klinicznie</u>	Ważny	Punkt końcowy odnoszący się do parametru bezpośrednio odczuwalnego dla pacjenta, dodatkowo o istotnym znaczeniu dla wpływu na system opieki zdrowotnej i efektywność kosztów

\* z uwagi na rzadkość choroby i jej przewlekły charakter bezpośrednia ocena wpływu leczenia na śmiertelność może nie być możliwa do przeprowadzenia w ramach badań klinicznych z randomizacją (zbyt duża wymagana liczebność próby; *Schluchter 2000*), punkt końcowy uwzględniono jednak wśród poszukiwanych wyników ze względu na zalecenia AOTMiT dotyczące wyboru punktów końcowych do analizy klinicznej (*AOTMiT 2016*), jak również z uwagi na długotrwałą obecność produktów A1AT w praktyce klinicznej – co może umożliwić ocenę wpływu tej terapii na przeżycie w ramach badań obserwacyjnych, opartych na rejestrach pacjentów;

\*\* wskaźniki densytometryczne progresji rozedmy (PD15 lub *voxel index*) stanowiły istotne statystycznie, niezależne predyktory śmiertelności/przeżywalności we wszystkich (3/3) badaniach włączonych do przeglądu walidacyjnego, które oceniały ten parametr (*Green 2016, Dawkins 2009, Dawkins 2003*);

<sup>^</sup> poza wyżej ujętymi w tabeli wskaźnikami densytometrycznymi;

<sup>^^</sup> FEV1 – wykazano istotny statystycznie związek ze śmiertelnością (*A1ATD-RSG 1998, Wu 1998, Seersholm 1994*), chociaż w badaniach uwzględniających także wyniki densytometrycznej oceny progresji rozedmy, wnioski dotyczące wartości predykcyjnej tego parametru w populacji chorych z A1AT były zróżnicowane (*Green 2016, Dawkins 2009, Dawkins 2003*); K<sub>CO</sub> – wykazano istotny statystycznie związek ze śmiertelnością (*Dawkins 2009, Dawkins 2003*), jakkolwiek w analizie wieloczynnikowej uwzględniającej wskaźniki densytometryczne progresji rozedmy czynnik ten nie miał niezależnej wartości predykcyjnej (*Dawkins 2003*);

---

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

## 10 Zakres analiz

### 10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Respreeza w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS.

Tabela 21. Proponowany schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) (A1AT), z udokumentowanym stężeniem A1AT &lt; 11µM (0,5 g/l), potwierdzony badaniem genetycznym – genotypy ZZ, SZ, Z(null), (null,null) lub inne rzadkie warianty niedoborowe;</li> <li>▪ rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej;</li> <li>▪ wartość należna FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70%, FEV1/FVC &lt; DGN (dolnej granicy normy);</li> <li>▪ niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>▪ wiek ≥18 roku życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia</li> <li>▪ ze względu na rzadki charakter schorzenia oraz ograniczone dane kliniczne dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji (np. badania nie precyzujące wszystkie 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</li> <li>▪ udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B,</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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</li> <li>▪ Ponieważ ocenianą interwencję 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, 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.</li> </ul>	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dopuszczano również inne formy dawkowania AAT równoważne dawce 60 mg/kg na tydzień</li> </ul>
<p><b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ placebo/brak leczenia uzupełniającego AAT (+ optymalne postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne)</li> <li>▪ inne zarejestrowane produkty ludzkiej osoczopochodnej AAT (umożliwiające porównanie z produktem Respreeza) – 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 preparatami AAT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inne niż uwzględniane komparatory</li> </ul>

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

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).



## 10.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Respreeza w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Respreeza w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Respreeza w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Respreeza jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Respreeza w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny i rozedmą płuc.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Respreeza. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia Respreeza. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia

---

refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 11 Załączniki

### 11.1 Opis komparatora dodatkowego – inhibitor alfa-1-proteinyazy (Prolastin).

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Prolastin z dnia 04.08.2017 (*ChPL Prolastin 2017*).

Tabela 22. Opis komparatora dodatkowego - inhibitor alfa-1-proteinyazy (Prolastin).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Grifols Deutschland GmbH Colmarer Straße 22 60528 Frankfurt Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	12858
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	04.05.2007 / 04.08.2016
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	04.08.2017
	Grupa farmakoterapeutyczna	inhibitor proteinyazy
	Kod ATC	B02AB02
	Dostępne preparaty	Prolastin 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>

Respreeza®  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

	<p>Inhibitor alfa-1-proteinazy jest jednym spośród enzymów, który hamuje aktywność elastazy granulocytów obojętnochłonnych. Inhibitor alfa-1-proteinazy ma masę cząsteczkową 51kDa i należy do grupy osoczowych inhibitorów proteaz.</p> <p>Współcześnie przyjmuje się, że w patogenezie rozedmy wywołanej niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy rolę odgrywa przewlekła dysproporcja pomiędzy aktywnością elastazy a aktywnością inhibitora alfa-1-proteinazy. Elastaza, syntetyzowana przez komórki prozapalne w dolnych drogach oddechowych, ma zdolność niszczenia tkanki włóknistej. Jednym z głównych inhibitorów elastazy jest inhibitor alfa-1-proteinazy, którego brakuje we wrodzonym niedoborze inhibitora alfa-1-proteinazy. W tym przypadku miąższ płucny traci ochronę przed elastazą uwalnianą z granulocytów obojętnochłonnych w dolnych drogach oddechowych, przez co dochodzi do przewlekłej ekspozycji na jej działanie. Prowadzi to do postępującego niszczenia tkanki łącznej, a kiedy stężenie alfa-1 antytrypsyny w surowicy zmniejszy się poniżej 80 mg/dl wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozedmy.</p> <p>W dwóch kontrolowanych rejestrach obserwacyjnych najbardziej znaczące spowolnienie redukcji czynnika FEV1 stwierdzono w grupie pacjentów z wartościami FEV1 od 35% do 60%.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Po podaniu dożylnym, praktycznie 100% dawki inhibitora alfa-1-proteinazy pojawia się natychmiast we krwi pacjenta. Średni współczynnik odzysku oznaczony <i>in vivo</i> wynosi 4,2 mg/dl na każdy kg masy ciała. Okres półtrwania preparatu <i>in vivo</i> wynosi około 4,5 doby.</p> <p>Prolastin stosuje się w długotrwałym leczeniu wspomagającym u pacjentów z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy (fenotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) oraz PiSZ) i obturacją dróg oddechowych o umiarkowanym nasileniu (FEV1 35-60 %) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu pacjenta.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Dorośli, w tym pacjenci w wieku podeszłym</u></p> <p>Jeżeli nie zalecono innego sposobu dawkowania, w większości przypadków wystarcza podanie raz w tygodniu dawki 60 mg substancji czynnej na kilogram masy ciała (co odpowiada 180 ml gotowego roztworu zawierającego 25 mg/ml ludzkiego inhibitora alfa-1-proteinazy dla pacjenta ważącego 75 kg) w krótkotrwałej infuzji dożylniej, tak aby utrzymać stężenie inhibitora alfa-1-proteinazy w surowicy stale powyżej 80 mg/dl (co odpowiada wartości 1,3 mikromoli w płucach). Teoretycznie, przyjmuje się, że te wartości stężeń dla surowicy i płynu surowiczego wyściełającego pęcherzyki płucne zabezpieczają przed dalszą progresją rozedmy płuc.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brak jest danych klinicznych dotyczących zastosowania preparatu Prolastin u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Suchą substancję należy wymieszać i rozpuścić w rozpuszczalniku (40 ml wody do wstrzykiwań). Przygotowany roztwór jest przezroczysty do lekko opalizującego oraz w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtawo-zielonego. Przygotowany roztwór należy podać w powolnej infuzji dożylniej za pomocą odpowiedniego zestawu do infuzji. Szybkość infuzji nie powinna przekraczać 0,08 ml/kg masy ciała na minutę (co odpowiada 6 ml na minutę u pacjenta ważącego 75 kg). Gotowy roztwór trzeba zużyć w ciągu 3 godzin od przygotowania.</p> <p>O okresie leczenia decyduje lekarz prowadzący. Nie ma zaleceń dotyczących maksymalnego okresu leczenia. Leczenie pacjentów z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy powinien prowadzić lub nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłych, obturacyjnych chorób płuc.</p>

<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Prolastin nie może być stosowany u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z izolowanym niedoborem IgA, u których stwierdzono przeciwciała przeciw IgA, ponieważ może u nich dojść do reakcji alergicznych włącznie z wstrząsem anafilaktycznym,</li> <li>• ze znaną nadwrażliwością na inhibitor alfa-1-proteinazy lub którąkolwiek z substancji pomocniczych</li> </ul> <p>W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (ze spadkiem ciśnienia tętniczego &lt; 90 mmHg, wystąpieniem duszności lub wstrząsu anafilaktycznego) należy natychmiast odstawić preparat Prolastin i włączyć odpowiednie leczenie, a w razie potrzeby rozpocząć postępowanie przeciw-wstrząsowe.</p> <p>Z uwagi na to, iż preparat Prolastin może powodować przemijające zwiększenie objętości krwi krążącej, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością krążenia i innych pacjentów zagrożonych nadmiernym obciążeniem układu krążenia.</p> <p>Do standardowych działań mających na celu zapobieganie zakażeniom po podaniu preparatów wyprodukowanych z ludzkiej krwi lub osocza, należy odpowiedni dobór dawców, badanie pojedynczych donacji oraz puli osocza na obecność swoistych markerów zakażenia oraz uwzględnienie w procesie produkcji etapów skutecznego unieczynniania/usuwania wirusów. Mimo tego nie można całkowicie wyeliminować możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas stosowania produktów leczniczych przygotowanych na bazie ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to także dotychczas nieznanymi lub nowo powstałymi wirusów i innych patogenów.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Uważa się, że podejmowane działania zapobiegawcze są skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak ludzki wirus niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirus zapalenia wątroby typu C (HCV). Skuteczność tych działań wobec wirusów pozbawionych otoczki, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A i parwowirus B19 może być ograniczona. Zakażenie parwowirusem B19 może mieć szkodliwe następstwa dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz dla pacjentów z niedoborem odporności lub nasiloną erytropoezą (np. w niedokrwistości hemolitycznej).</p> <p>Należy rozważyć wykonanie szczepień (przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B) u pacjentów systematycznie lub wielokrotnie leczonych inhibitorami proteiny uzyskanymi z ludzkiego osocza. Szczególnie zaleca się, aby podczas każdego podania preparatu Prolastin zanotować nazwisko pacjenta i numer serii preparatu, tak aby można było ustalić, który pacjent otrzymał preparat z jakiej serii.</p> <p>Jedna fiolka produktu leczniczego Prolastin zawiera 4,8 mmol sodu (co odpowiada dawce 21,6 mmol sodu dla pacjenta ważącego 75 kg). Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów wymagających ograniczenia podaży sodu w diecie.</p> <p>Leczenia preparatem Prolastin nie można odmówić palaczom tytoniu. Ze względu jednak na fakt, że palenie tytoniu ogranicza skuteczność preparatu Prolastin, pacjentom należy stanowczo zalecić zaprzestanie palenia.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>O okresie leczenia decyduje lekarz prowadzący. Nie ma zaleceń dotyczących maksymalnego okresu leczenia. Leczenie pacjentów z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy powinien prowadzić lub nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłych, obturacyjnych chorób płuc.</p>

### 11.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Prolastin nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 21/10/2021).

Respreeza®  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

## 11.2 Wnioskowany program lekowy

Tabela 23. Leczenie ludzkim alfa1-proteinaz inhibitorem chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) i rozedmą płuc (ICD-10: J44.8 i E88.0).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do programu dokonują specjalistyczne ośrodki w zakresie chorób układu oddechowego wyznaczone przez Prezesa NFZ, prowadzą one również nadzór nad przebiegiem leczenia.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ciężki wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) (A1AT), z udokumentowanym stężeniem A1AT &lt; 11µM (0,5 g/l), potwierdzony badaniem genetycznym –genotypy ZZ, SZ, Z(null), (null,null) lub inne rzadkie warianty niedoborowe;</li> <li>rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej;</li> <li>wartość należna FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70%, FEV1/FVC &lt; DGN (dolnej granicy normy);</li> </ol>	<p>Substancja czynna: ludzki alfa1-proteinaz inhibitor = alfa1-antytrypsyna (A1AT) – Respreeza®</p> <p><b>1. Dawkowanie:</b> 60 mg/kg masy ciała raz w tygodniu.</p> <p>Sposób podania: infuzja dożylna.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia odbywa się w ośrodku specjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego wskazanym przez Prezesa NFZ (co najmniej 3 pierwsze cotygodniowe wlewy).</p> <p>Leczenie może być kontynuowane przez:</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>stężenie A1AT (pomiar metodą nefelometryczną);</li> <li>badanie genetyczne – wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat programu zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości dla danego testu (dopuszczalne wyniki w dokumentacji medycznej);</li> <li>spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, pletyzmografia całego ciała i ocena zdolności dyfuzyjnej płuc;</li> <li>tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej, badanie wykonane do 12 miesięcy przed włączeniem do programu;</li> <li>miar wzrostu i masy ciała;</li> </ol>

Respreeza®  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;</p> <p>5) wiek <math>\geq 18</math> roku życia;</p> <p>6) udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz w ośrodku specjalistycznym. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne, a leczenie jest tolerowane przez pacjenta.</p> <p>Istnieje możliwość czasowego wstrzymania stosowania leczenia w ramach programu lekowego na okres ciąży/karmienia piersią.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ośrodek specjalistyczny kwalifikujący do programu,</li> <li>- lokalny ośrodek opieki zdrowotnej pod nadzorem specjalisty chorób płuc, chorób wewnętrznych lub medycyny rodzinnej w warunkach ambulatoryjnych</li> <li>- w warunkach domowych, o ile jest wykonywane przez uprawniony personel medyczny w porozumieniu z lokalnym ośrodkiem opieki zdrowotnej zatrudniającym specjalistów chorób płuc, chorób wewnętrznych lub chorób medycyny rodzinnej – lek do podawania w warunkach domowych może być wydany na okres nie przekraczający 3 miesięcy</li> <li>o</li> </ul>	<p>6) badania wirusologiczne w kierunku zakażeń HAV, HBV, HCV, HIV;</p> <p>7) stężenie przeciwciał IgA.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia (ośrodek specjalistyczny)</b></p> <p>– co 6 miesięcy stężenie A1AT przed wykonaniem wlewu leku (pomiar metodą nefelometryczną);</p> <p>1) spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, ocena zdolności dyfuzyjnej płuc</p> <p>2) pomiar masy ciała celem dostosowania dawki na kolejny okres leczenia</p> <p><b>3. Monitorowanie programu:</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ;</p>



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Respreeza oraz wystąpienie powikłań stanowiących bezwzględne przeciwwskazanie do uzupełniania leczenia alfa-1 antytrypsyną 2) niedobór IgA i obecność przeciwciał przeciwko IgA 3) palenie tytoniu 4) przeszczepienie płuc lub wątroby 5) brak współpracy ze strony chorego tj. dwukrotne nieuzasadnione przerwy (trwające kolejne 30 dni) w przyjmowaniu leku w okresie ostatniego roku.		2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;  3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi  6) przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Respreeza®  
(ludzka alfa<sub>1</sub>-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa<sub>1</sub>-antytrypsyny

### 11.3 Walidacja oceny progresji rozedmy w densytometrii TK jako punktu końcowego – wyszukiwanie

**Wyszukiwanie:** PubMed (22.11.2021 r.) i referencje włączonych publikacji.

**Strategia wyszukiwania:**

Tabela 24. Walidacja oceny progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK jako punktu końcowego: strategia wyszukiwania.

Kwerenda	Liczba trafień
("lung*" [Title/Abstract] OR "airway*" [Title/Abstract] OR "emphysema" [Title/Abstract]) AND ("density" [Title/Abstract] OR "densitometr*" [Title/Abstract] OR "chest CT" [tiab] OR "computed tomography" [tiab] OR "CT scan" [tiab]) AND ("antitrypsin" [Title/Abstract] OR "A1ATD" [Title/Abstract]) AND ("mortality" [Title/Abstract] OR "risk of death" [Title/Abstract] OR "survival" [Title/Abstract])	28

**Kryteria selekcji:**

Tabela 25. Walidacja oceny progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK jako punktu końcowego: kryteria selekcji badań.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>populacja: chorzy z rozpoznaniem wrodzonego niedoboru alfa-1 antytrypsyny</li> <li>badania oceniające metodami statystycznymi związek ze śmiertelnością lub przeżywalnością (zgon, bez względu na przyczynę) wyników densytometrycznej oceny progresji rozedmy przy użyciu tomografii komputerowej</li> <li>przeglądy systematyczne badań pierwotnych i badania pierwotne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania ograniczone do szczególnych subpopulacji pacjentów (np. wyłącznie chorzy po transplantacji płuc)</li> <li>badania nie oceniające związku poszukiwanych punktów końcowych ze śmiertelnością lub przeżywalnością, lecz z innymi wynikami</li> <li>badania, na podstawie których nie można stwierdzić, czy związek danego czynnika ze śmiertelnością/przeżywalnością był statystycznie istotny</li> </ul>

## 11.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Stężenie alfa-1 antytrypsyny w surowicy w zależności od fenotypu i związane z nim ryzyko rozwoju manifestacji płucnych i wątrobowych ( <i>Camelier 2008</i> ). .....	23
Tabela 2 Częstość występowania poszczególnych alleli genu A1AT w populacji Polskiej na podstawie opublikowanych badań ( <i>Kaczor 2007, zmienione</i> ). .....	40
Tabela 3 Charakterystyka demograficzna chorych włączonych do polskiego rejestru osób z niedoborem A1AT ( <i>Chorostowska-Wynimko 2015a</i> ). .....	41
Tabela 4. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozstrzenia oskrzeli ( <i>NFZ 2021</i> ). .....	46
Tabela 5 Stopnie zaawansowania obturacji oskrzeli w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc wg GOLD ( <i>GOLD 2022</i> ). .....	48
Tabela 6 Kategorie oceniające POChP wg GOLD ( <i>GOLD 2022</i> ). .....	50
Tabela 7. Wybór leków w początkowej farmakoterapii POChP ( <i>GOLD 2022</i> ). .....	51
Tabela 8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem farmakologicznym objawowej POChP ( <i>GOLD 2022</i> ). .....	52
Tabela 9 Podział zaostżeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc ze względu na rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej ( <i>Pierzchała 2021</i> ). .....	53
Tabela 10 Preparaty $\alpha$ 1-antytrypsyny do stosowania dożylnego w leczeniu zastępczym A1ATD. ....	55
Tabela 11 Metody oczyszczania dostępnych komercyjnie preparatów A1AT ( <i>Mohanka 2012</i> ). .....	56
Tabela 12 Charakterystyka badań porównujących dostępne komercyjnie preparaty A1AT ( <i>Brantly 2018</i> ). .....	57
Tabela 13 Wyniki badań porównujących dostępne komercyjnie preparaty A1AT. ....	61
Tabela 14. Liczebność populacji docelowej chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego. ....	76
Tabela 15 Opis ocenianej interwencji – Respreeza ( <i>ChPL Respreeza 2021</i> ). .....	78
Tabela 16. Podsumowanie wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych AOTMiT dla preparatów alfa-1-antytrypsyny. ....	82
Tabela 17. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatów alfa-1-antytrypsyny. ....	83
Tabela 18. Oszacowania liczebności próby wymaganej w kontrolowanym badaniu klinicznym oceniającym wpływ terapii na śmiertelność wśród chorych z wrodzonym niedoborem alfa-1 antytrypsyny i obturacyjną chorobą płuc ( <i>Schluchter 2000</i> ). .....	91
Tabela 19. Związek oceny progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK ze śmiertelnością/przeżywalnością chorych z wrodzonym niedoborem A1AT – zidentyfikowane badania pierwotne. ....	93
Tabela 20. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji. ....	99
Tabela 21. Proponowany schemat PICOS. ....	102

---

Tabela 22. Opis komparatora dodatkowego - inhibitor alfa-1-proteinazy (Prolastin).....	108
Tabela 23. Leczenie ludzkim alfa1-proteinaz inhibitorem chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) i rozedmą płuc (ICD-10: J44.8 i E88.0).....	111
Tabela 24. Walidacja oceny progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK jako punktu końcowego: strategia wyszukiwania. ....	114
Tabela 25. Walidacja oceny progresji rozedmy za pomocą densytometrii TK jako punktu końcowego: kryteria selekcji badań. ....	114

## Spis Wykresów

Wykres 1 Krzywe przeżycia Kaplan-Meier chorych z wrodzonym niedoborem A1AT włączonych do rejestru NHLBI (podgrupa z wyjściową wartością FEV1 < 50% wartości należnej; za Vreim 1998, zmodyfikowano) .....38

## Piśmiennictwo

- A1ATD-RSG 1998** Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):49-59.
- Alpha-1 DE 2021** Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: Behandlung mithilfe der Substitutionstherapie. Dostępne online pod adresem: <https://www.alpha1-deutschland.org/alpha-1-antitrypsin-mangel-therapie> Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- Anzueto 2015** Anzueto A. (2015) Alpha-1 Antitrypsin Deficiency-Associated Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Family Perspective, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12:4, 462-467, DOI: 10.3109/15412555.2014.974746
- 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/>
- AOTMiT 47/2017** Materiały do zlecenia 47/2017. Nazwa produktu leczniczego/świadczenia: Prolastin, inhibitor alfa-1-proteinazy, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika, EAN 5909990048090 w ramach programu lekowego: "Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0). Wskazanie: niedobór inhibitora alfa-1-proteinazy, rozedma płuc (ICD-10 E88.0)
- AOTMiT RP 34/2017** Rekomendacja nr 34/2017 z dnia 7 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0)”.  
**AOTMiT SRP 58/2017** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2017 z dnia 5 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku Prolastin (inhibitor alfa-1-proteinazy) kod EAN: 5909990048090, w ramach programu lekowego „Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0)”.  
**Aralast 2015** Single-Dose, Double-Blind, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Comparability of ARALAST Fraction IV-1 Alpha1-Proteinase Inhibitor (ARALAST Fr. IV-1) and ARALAST. NCT00242385  
Dostępne online pod adresem: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00242385?sect=X43ba98d0156>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021  
**Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.  
**AWMF 2018** AWMF. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Stand: 01.01.2018 (in Überarbeitung), gültig bis 31.12.2021. Dostępne online pod adresem: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-006l\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf) Data ostatniego dostępu: 22.11.2021  
**AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 0217 – February 2017. Human alpha1-proteinase inhibitor (Respreeza®) 1,000 mg, powder and solvent for solution for infusion. Dostępne online pod adresem:

- <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-human-alpha1-proteinase-inhibitor-respreeza-47/> Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- Bakuła 2008** Bakuła A, Socha P, Pawłowska J, Socha J, Kaliciński P. Marskość wątroby u dwojga niemowląt w przebiegu niedobory  $\alpha$ 1-antytrypsyny. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2008, 3(3): 136-138.
- Bakuła 2010** Bakuła A, Socha P.: Postać wątrobowa niedoboru alfa-1 antytrypsyny. *Borgis – Postępy Nauk Medycznych* 2010, 1: 51-57.
- Barker 2017** Barker AF, Campos MA, Brantly ML, Stocks JM, Sandhaus RA, Lee D, Steinmann K, Lin J, Sorrells S. Bioequivalence of a Liquid Formulation of Alpha1-Proteinase Inhibitor Compared with Prolastin®-C (Lyophilized Alpha1-PI) in Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *COPD*. 2017 Dec;14(6):590-596.
- Barros-Tizón 2012** Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT; Investigators of the rEXA study group. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Thorax*. 2012 Apr;67(2):67-78.
- Beiko 2019** Beiko T, Strange C. Anxiety and depression in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: current insights and impact on quality of life. *Thorax*. 2019 Jul 31;74(15):959-964.
- Bergin 2012** Bergin DA, Hurley K, McElvaney NG, Reeves EP. Alpha-1 Antitrypsin: A Potent Anti-Inflammatory and Potential Novel Therapeutic Agent. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2012, 60: 81 – 97.
- BIA Respreeza 2021** ██████████ Respreeza® (ludzka alfa1-antytrypsyna) w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny. Analiza wpływu na budżet, Aestimo, Kraków 2021.
- Blanco 2006** Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated number and prevalence of PI\*S and PI\*Z alleles of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J*. 2006, 27: 77 – 84.
- Brantly 2018** 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*. 2018 Nov 28;6(1):100-114
- Brantly 2020** Brantly M., Campos M., Davis A.M., D'Armiento J., Goodman K., Hanna K., O'Day M., Queenan J., Sandhaus R., Stoller J., Strange C., Jeffrey Teckman, Wanner A. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: the past, present and future. *Orphanet Journal of Rare Diseases* volume 15, Article number: 96 (2020).
- Brebner 2013** Brebner JA, Stockley RA. Recent advances in  $\alpha$ 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.
- CADTH 2007** Chen S, Farahati F, Marciniuk D, Mayers I, Boudreau R, Keating T. Human  $\alpha$ 1-Proteinase Inhibitor for Patients with  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency [Technology Report. no 74]. Ottawa: Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. 2007.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.cadth.ca/en/publication/685> Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- CADTH 2010** Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. Alpha1-Proteinase Inhibitor Therapy for Alpha1-Antitrypsin Deficiency: A Review of the Clinical Evidence, 2010.



- Dostępne online pod adresem: [http://www.cadth.ca/media/pdf/l0207\\_alpha1\\_protease\\_inhibitor\\_htis-2.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/l0207_alpha1_protease_inhibitor_htis-2.pdf) Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. Alpha1-proteinase inhibitor (Human). Last Updated : October 27, 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/alpha1-proteinase-inhibitor-human> Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- 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 2013** 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). *COPD* 2013; 10(6):687-695.
- Campos 2014** Campos MA, Lascano J.  $\alpha$ 1 Antitrypsin deficiency: current best practice in testing and augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis.* 2014, 8(5) 150–161.
- Campos 2018** Campos MA, Diaz AA. The Role of Computed Tomography for the Evaluation of Lung Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chest.* 2018 May;153(5):1240-1248.
- Cazzola 2020** Cazzola M, Stolz D, Rogliani P, Matera MG.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. *Eur Respir Rev.* 2020 Feb 12;29(155):190073.
- Chapmann 2015** Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, McElvaney NG; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9991):360-8.
- Chorostowska 2014** Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Popławska B, Borszewska-Kornacka M. The incidence of alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency alleles in Polish population – results from the ongoing newborn screening. *ERS 2014* (plakat dostarczony przez Zamawiającego).
- Chorostowska-Wynimko 2010** Chorostowska-Wynimko J, Niżankowska-Mogilnicka E, Bukala 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 alfa-1 antytrypsyny *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78,(5): 348–355.
- Chorostowska-Wynimko 2012** Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Popławska B, Borszewska-Kornacka M. The incidence of alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency alleles in population of Central Poland — preliminary results from newborn screening. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 5: 450–453.
- Chorostowska-Wynimko 2013** Chorostowska-Wynimko J, Gawryluk D, Struniawski R, Popławska B, Fijołek J. Incidence of alpha-1 antitrypsin Z and S alleles in patients with granulomatosis with polyangiitis — pilot study. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 319–322
- Chorostowska-Wynimko 2015** Chorostowska-Wynimko J. Targeted screening programmes in COPD: how to identify individuals with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 40–45.
- Chorostowska-Wynimko 2015a** Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Sliwinski P, Wajda B, Czjkowska-Malinowska M. The National Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry in Poland. *COPD* 2015; 12(S1): 22 – 26.
- Chorostowska-Wynimko 2015b** Chorostowska-Wynimko J. Alpha-1 Global 2015 Patient Congress.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.alpha-1global.org/Portals/0/PatientCongress/2015/Presentations/JoannaChorostowska.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- Chorostowska-Wynimko 2016** Chorostowska-Wynimko J. et al. Standards for diagnosis and care of patients with inherited alpha-1 antitrypsin deficiency. Recommendations of the Polish Respiratory Society,

- Polish Society of Pediatric Pulmonology and Polish Society of Pediatric Gastroenterology. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 193–202. doi 10.5603/PiAP.2016.0023.
- 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
- Chrostowska-Wynimko 2016** Chorostowska-Wynimko J. et al. Standards for diagnosis and care of patients with inherited alpha-1 antitrypsin deficiency. Recommendations of the Polish Respiratory Society, Polish Society of Pediatric Pulmonology and Polish Society of Pediatric Gastroenterology. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 193–202.
- COPD Foundation 2016** 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 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;3(3):668–682.
- Dawkins 2003** Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003 Dec;58(12):1020–6.
- 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.
- de Serres 2014** de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *Journal of Internal Medicine.* 2014; 276: 311–335.
- Dickens 2011** Duckers JM, Shale DJ, Stockley RA, Gale NS, Evans BA, Cockcroft JR, Bolton CE. Cardiovascular and musculoskeletal co-morbidities in patients with alpha 1 antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2010; 11: 173.
- Duckers 2010** Duk K, Zdral A, Szumna B, Roży A, Chorostowska-Wynimko J. Frequency of Rare Alpha-1 Antitrypsin Variants in Polish Patients with Chronic Respiratory Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2016 Mar 18. [Epub ahead of print]
- Duk 2016** European Medicines Agency. Summary of opinion1 (initial authorisation). Respreeza (human alpha1-proteinase inhibitor). EMA/CHMP/76738/2015. 25 June 2015
- EMA 2012** European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012, EMA/CHMP/483572/2012 -corr, Respiratory Drafting Group.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- EMA 2015** Respreeza : EPAR - Public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002739/0000  
Dostępne online pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002739/WC500193617.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002739/WC500193617.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- EPAR 2015** Fairbanks KD, Tavill AS. Liver Disease in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: A Review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2136–2141
- Ernst&Young 2016** Koszty Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc w Polsce. Październik 2016. Ernst&Young. Dostępne online pod adresem: <http://docplayer.pl/129566523-Koszty-przewleklej-obturacyjnej-choroby-pluc-w-polsce-pazdziernik-2016.html>. Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- ERS 2017** Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobliczek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA.

- European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2017;50(5):1700610.
- Fairbanks 2008** Duckers JM, Shale DJ, Stockley RA, Gale NS, Evans BA, Cockcroft JR, Bolton CE. Cardiovascular and musculoskeletal co-morbidities in patients with alpha 1 antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2010; 11: 173.
- FDA 2005** U.S. Food and Drug Administration. Heterogeneity of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) Products.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBlood-Products/QuestionsaboutBlood/ucm127718.htm>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- FDA 2009** U.S. Food and Drug Administration. Blood Products Advisory Committee. 95th Meeting, July 20-21, 2009. Topic II: Clinical and Surrogate Endpoints for Evaluating Efficacy of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) Augmentation Therapy).  
Dostępne online pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/BloodProductsAdvisoryCommittee/UCM171091.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- FDA 2009a** 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 2010** U.S. Food and Drug Administration. Package Insert – GLASSIA.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasma-Products/UCM217890.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- Fernández-Torres 2009** Fernández-Torres R, García-Silva J, Robles O, Otero A, Vázquez MA, Fonseca E. Alfa-1-antitrypsin deficiency panniculitis acquired after liver transplant and successfully treated with retransplant. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(4): 715-716.
- Fregonese 2008** Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3 (16): 1-9.
- Gauvain 2015** Gauvain C, Mornex JF, Pison C, Cuvelier A, Balduyck M, Pujazon MC, Fournier M, Aitlallne B, Thabut G. Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience. *COPD.* 2015 May;12 Suppl 1:46-51.
- Ghouse 2014** Ghouse R, Chu A, Wang Y, Perlmutter DH. Mysteries of  $\alpha_1$ antitrypsin deficiency: emerging therapeutic strategies for a challenging disease. *Dis Model Mech.* Apr 2014; 7(4): 411–419.
- GOLD 2022** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2022 Report). Dostępne online pod adresem: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/11/GOLD-REPORT-2022-v1.0-12Nov2021\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/11/GOLD-REPORT-2022-v1.0-12Nov2021_WMV.pdf) Data ostatniego dostępu: 22.11.2021 r.
- Green 2015** Green CE, Parr D, Zbrozek AS, Stockley RA, Turner AM. Rate of decline in lung density may predict long-term outcome in patients with alpha 1 antitrypsin deficiency (AATD). *J. COPD F.* 2015; 2(2): 152-176.
- Green 2016** Green CE, Parr DG, Edgar RG, Stockley RA, Turner AM. Lung density associates with survival in alpha 1 antitrypsin deficient patients. *Respir Med.* 2016 Mar;112:81-7.

- Green 2016** Green CE, Parr DG, Edgar RG, Stockley RA, Turner AM. Lung density associates with survival in alpha 1 antitrypsin deficient patients. *Respir Med.* 2016 Mar;112:81-7.
- Grifols 2015** Grifols. Trypsone® / Trypsan®. Folleto De Información Al Profesional  
Dostępne online pod adresem: [http://www.grifols.com/documentos/10192/89905/ft\\_trypsone\\_trypsan\\_chile\\_EN/8742257b-74dc-44ed-b9a8-18287a806462](http://www.grifols.com/documentos/10192/89905/ft_trypsone_trypsan_chile_EN/8742257b-74dc-44ed-b9a8-18287a806462)  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- HAS 2016** Haute Autorité de Santé. Avis sur les Médicaments RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine), inhibiteur de protéinases  
Dostępne online pod adresem: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2610146/en/respreeza-alpha-1-antitrypsine-humaine-inhibiteur-de-protéinases?xtmc=&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2610146/en/respreeza-alpha-1-antitrypsine-humaine-inhibiteur-de-protéinases?xtmc=&xtcr=1)  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- HAS 2017** Haute Autorité de Santé. ALFALASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine), inhibiteur de protéinases. PNEUMOLOGIE - Mise au point. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 01 juin 2017. Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2751858/fr/alfalastin-alpha-1-antitrypsine-humaine-inhibiteur-de-protéinases](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751858/fr/alfalastin-alpha-1-antitrypsine-humaine-inhibiteur-de-protéinases) Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- HAS 2018** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 17 Octobre 2018. Alpha-1 antitrypsine humaine. Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17336\\_RESPREEZA\\_QDINS\\_AVIS2\\_CT17336.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17336_RESPREEZA_QDINS_AVIS2_CT17336.pdf). Data ostatniego dostępu: 22.11.2021r.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé. PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine). AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 24 juil. 2020. Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3195773/fr/prolastin-alpha-1-antitrypsine-humaine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3195773/fr/prolastin-alpha-1-antitrypsine-humaine) Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- 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](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Horváth 2018** Horváth I, Canotilho M, Chlumský J, Chorostowska-Wynimko J, Corda L, Derom E, Ficker JH, Kneussl M, Miravittles M, Sucena M, Thabut G, Turner AM, van 't Wout E, McElvaney NG. Diagnosis and management of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey. *ERJ Open Res.* 2019 Feb; 5(1): 00171-2018.
- ICD-10 2019** ICD-10 Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/E88.0> Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- ICD-11 2021** ICD-11 Version: 05/2021. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/824872160> Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- IQWiG 2013** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung. 05.11.2013  
Dostępne online pod adresem: [https://www.iqwig.de/download/V12-01\\_Abschlussbericht\\_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/V12-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- Jahnz-Różyk 2011** Koszty przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u pacjentów leczonych w ramach specjalistycznej opieki ambulatoryjnej w Polsce. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 5: 337–342.

- Jakubczyk 2008** Jakubczyk M, Świątek K, Czerwoionka-Szaflarska M. Cholestaza wewnątrzwątrobowa pierwotną manifestacją niedoboru  $\alpha$ 1-antytrypsyny u 4-miesięcznego niemowlęcia. *Family Medicine & Primary Care Review* 2008, 10 (2): 253–258.
- Jones 2005** Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005 Mar;2(1):75-9.
- Juszczak 2014** Juszczak J. Choroby układu pokarmowego. W *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna*, 2014: 844.
- Kaczor 2007** Kaczor MP, Sanak M, Libura-Twardowska M, Szczeklik A. The prevalence of alpha1-antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. *Respiratory Medicine* 2007; 101, 2520–2525.
- Kaczor 2007a** Kaczor MP, Sanak M, Szczeklik A. Rapid and inexpensive detection of alpha1-antitrypsin deficiency-related alleles S and Z by a real-time polymerase chain reaction suitable for a large-scale population-based screening. *J Mol Diagn*. 2007 Feb;9(1):99-104. doi: 10.2353/jmoldx.2007.060048
- Kaczor 2007b** Kaczor MP, Sanak M, Szczeklik A. Molecular diagnostics of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Expert Opin Med Diagn*. 2007 Oct;1(2):253-65. doi: 10.1517/17530059.1.2.253
- 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.
- Kaczor 2018** Kaczor M.P., Sanak M.: Rozpoznawanie i leczenie choroby płuc spowodowanej niedoborem  $\alpha$ 1-antytrypsyny: podsumowanie stanowiska European Respiratory Society. *Med. Prakt.*, 2018; 10: 49–58
- Köhnlein 2014** Köhnlein T, Schmidt-Scherzer K, Greulich T, Bals R. Expert Statement for Augmentation Therapy in Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Pneumologie* 2014; 68: 492–495.
- Kolarich 2006** Kolarich D, Weber A, Turecek PL, Schwarz H-P, Altmann F. Comprehensive glyco-proteomic analysis of human  $\alpha$ 1-antitrypsin and its charge isoforms. *Proteomics*. 2006; 6: 3369–3380.
- Kowalska 1992** Kowalska A, Titenko-Holland NV. Alpha-1-antitrypsin (PI) subtypes in Russians and Poles. *Hum. Hered*. 1992; 42: 384-386.
- Kowalska 1994** Kowalska A, Rujner J. Polymorphism locus PI (alpha-1-antitrypsin) of residents in Poznan province. *Pol. Tyg. Lek*. 1994; 49: 195- 197.
- Kowalska 1995** Kowalska A, Rujner J, Titenko-Holland NV, Pilacik B. Alpha-1-antitrypsin subtypes in Polish newborns. *Hum. Hered*. 1995;45:351–354.
- Kueppers 2011** Kueppers F. The role of augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(3):579-588.
- Lascano 2017** Lascano J., Campos M. The important role of primary care providers in the detection of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Postgrad Med*. 2017 Nov;129(8):889-895. doi: 10.1080/00325481.2017.1381539. Epub 2017 Oct 5.
- Lewis 2012** Lewis EC. Expanding the clinical indications for  $\alpha$ (1)-antitrypsin therapy. *Mol Med*. 2012; 18: 957-70.
- Lyon 2010** Lyon MJ. Metabolic panniculitis: alpha-1 antitrypsin deficiency panniculitis and pancreatic panniculitis. *Dermatologic Therapy*. 2010; 23: 368–374.
- Maciejowska-Radowska 2011** Maciejowska-Radowska A, Wilkowska A. Zapalenie tkanki podskórnej jako rzadki objaw kliniczny genetycznie uwarunkowanych zaburzeń  $\alpha$ 1-antytrypsyny – przegląd piśmiennictwa. *Przeegl Dermatol* 2011, 98: 350–354.
- Mejza 2012** Mejza F. Zaostżenia POChP. *Medycyna Praktyczna*, 12.06.2012.

- Dostępne online pod adresem: <https://www.mp.pl/pacjent/pochp/podstawoweinformacje/54307,zaostrenia-pochp>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- Mohanka 2012** 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.
- 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/10/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.
- NCPE 2016** National Centre of Pharmacoeconomics. Human alpha1-proteinase inhibitor (Respreeza®). Summary. Dostępne online pod adresem: [http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/02/NCPE-website-summary\\_Final.pdf](http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/02/NCPE-website-summary_Final.pdf). Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- NCPE 2017** National Centre of Pharmacoeconomics. Human alpha1-proteinase inhibitor (A1PI) (Prolastin®). Summary. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/drugs/human-alpha1-proteinase-inhibitor-a1pi-prolastin/> Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- Needham 2004** Needham M, Stockley RA. a1-Antitrypsin deficiency? 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*. 2004, 59(5):441-445.
- NFZ 2021** Narodowy Fundusz Zdrowia. Świadczenia JGP. D – Choroby układu oddechowego. D19 Rozstrzenie oskrzeli. Dostępne online pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=D+-+Choroby+uk%C5%82adu+oddechowego&S.Name=D19+ROZSTRZENIE+OSKRZELI&S.Catalog=1a&S.Year=2020&S.SelectedTab=BasicData&search=true>. Data dostatniego dostępu: 22.11.2021
- NICE 2010** National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update), June 2010  
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- NICE 2018** NICE. Highly Specialised Technology Evaluation. Human alpha1-proteinase inhibitor for treating emphysema [ID856]. Evaluation Report. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10017/documents/committee-papers> Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Human aplha1 - proteinase inhibitor for treating emphysema ID856. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10017> Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- NVL COPD 2012** Abholz HH, Gillissen A, Magnussen H, Schott G, Schultz K, Ukena D, Worth H. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. Langfassung. Version 1.9 Januar 2012  
Dostępne online pod adresem: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/copd/copd-vers1.9-lang.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021



- Orphanet 2021** Orphanet Report Series - Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases. Number 2, January 2021. Dostępne online pod adresem:  
[https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_decreasing\\_prevalence\\_or\\_cases.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- Parr 2004** Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of Emphysema Distribution in  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency Influences Lung Function Impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(11):1172-1178.
- Parr 2006** Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2006;61(6):485-90.
- 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 Aug 13;10(1):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 2021** Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F. II. Choroby układu oddechowego. C. Choroby dróg oddechowych. 7. Przewłoka obturacyjna choroba płuc. W *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna*, 2021: 708-723.
- Pilacik 1988** Pilacik B. Rare alpha 1-antitrypsin phenotypes in the Polish population and the problems associated with their detection. *Polski Tygodnik Lekarski (Warszawa)* 1988; 43: 814–817.
- Piorunek 2007** Piorunek T. Badanie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO). *Przew Lek* 2007; 1: 55-56.
- Popławska 2013** Popławska B, Janciauskiene S, Chorostowska-Wynimko J. Genetyczne warianty alfa-1 antitrypsyny — klasyfikacja i znaczenie kliniczne. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81(1): 45–54.
- PTChP 2014** Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumologia i Alergologia Polska* 2014, 82 (3): 227–263
- PTH 2014** Standardy Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego w ustalaniu wskazań i przeciwwskazań do przeszczepiania wątroby; 2014. Dostępne online pod adresem:  
[http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/rekomendacje\\_pth\\_do\\_oltx.pdf](http://www.pasl.pl/wp-content/uploads/2014/10/rekomendacje_pth_do_oltx.pdf) Data ostatniego dostępu: 22.11.2021
- Pye 2019** Pye A, Turner AM. Experimental and investigational drugs for the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019 Oct;28(10):891-902.
- Quinn 2020** 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 2012** Rahaghi FF, Sandhaus RA, Brantly ML, Rouhani F, Campos MA, Strange C, Hogarth DK, Eden E, Stocks JM, Krowka MJ, Stoller JK.
- Rajpara 2010** Rajpara A, Erickson C, Driscoll M. Review of Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Associated Panniculitis. *The Open Dermatology Journal*. 2010, 4:97-100

- RM 24/08/2021** MONITOR POLSKI. DZIENNIK URZĘDOWY RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ. Warszawa, dnia 27 września 2021 r. Poz. 883. UCHWAŁA NR 110 RADY MINISTRÓW z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich. Dostępne online pod adresem: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf>  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021 r.
- 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.
- Santos 2020** Santos G, Turner AM. Alpha-1 antitrypsin deficiency: an update on clinical aspects of diagnosis and management. Fac Rev. 2020;9:1.
- Schluchter 2000** Schluchter MD, Stoller JK, Barker AF, Buist AS, Crystal RG, Donohue JF, Fallat RJ, Turino GM, Vreim CE, Wu MC. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Am J Respir Crit Care Med.;161(3 Pt 1):796-801.
- Seersholm 1994** Seersholm N, Dirksen A, Kok-Jensen A. Airways obstruction and two year survival in patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 1994 Nov;7(11):1985-7.
- Seersholm 1994a** Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases [published correction appears in Thorax 1994 Nov;49(11):1184] [published correction appears in Thorax 1998 Jan;53(1):78]. Thorax. 1994;49(7):695-698. doi:10.1136/thx.49.7.695
- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium. Human alpha-1 proteinase inhibitor (Respreeza). Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/human-alpha-1-proteinase-inhibitor-respreeza-fullsubmission-115716/>. Data ostatniego dostępu: 20 lipca 2021
- Stockley 2010** Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of  $\alpha$ -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 Oct 5;11(1):136.
- Stocks 2006** 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 (alpha)1-proteinase inhibitor, Zemaira. COPD J Chron Obstruct Pulm Dis 2006; 3(1):17-23.
- Stoller 1994** Stoller J., Smith P., Yang P. Spray J. Physical and social impact of alpha 1-antitrypsin deficiency: results of a survey. Cleveland Clinic Journal of Medicine November 1994, 61 (6) 461-467;
- Stoller 2002** 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.
- Stoller 2011** Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency. Concise Clinical Review. Am J Respir Crit Care Med 2011, 185 (3): 246–259.
- Struniawski 2008** Struniawski R, Szpechciński A, Chorostowska-Wynimko J. Diagnostyka molekularna niedoboru alfa-1-antytrypsyny w praktyce klinicznej. Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 253–264.
- Sveger 1976** Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. N Engl J Med. 1976 , 294(24):1316-1321.
- Szczeklik 1974** Szczeklik AB, Turowska B, Gzerniawska-Mysik B, Opolska B, Nizankowska E. Serum alpha-1 antitrypsin in bronchial asthma. Am Rev Respir Dis 1974; 109: 487–490.



- Titenko-Holland 1992** Titenko-Holland NV, Kowalska A. Alpha-1-antitrypsin (PI) subtypes in Russians and Poles. *Hum Hered* 1992; 42: 384–386.
- Trindade 2019** Trindade GC, Viggiano LGL, Brant EB, et al. Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-Qol questionnaires. *Hematol Transfus Cell Ther* 2019, 41 (4), 335-341
- 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.
- Vogelmeier 2020** Vogelmeier C., Román-Rodríguez M., Singh D., Han 4 M., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020 May;166:105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938. Epub 2020 Mar 21.
- Vreim 1998** Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(1): 49-59.
- Walter 1992** Walter H, Danker-Hopfe H, Lemmermann M, Lorenz M. Investigations on the variability of four genetic serum protein markers in Poland. *Morphol. Anthropol*. 1992;79:203–214.
- Wu 1988** Wu MC, Eriksson S. Lung function, smoking and survival in severe alpha 1-antitrypsin deficiency, PiZZ. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(12):1157-65.
- Zheng 2008** Zheng X, Wintrode PL, Chance MR. Complementary Structural Mass Spectrometry Techniques Reveal Local Dynamics in Functionally Important Regions of a Metastable Serpin. *Structure*, 2008;16: 38–51.
- ZUS 2021** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> .  
Data ostatniego dostępu: 22.11.2021