

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

### Om Medicinrådet

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

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

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

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

### Om protokollen

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

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

### Dokumentoplysninger

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

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

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 26. marts 2019

## Indhold

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

## 1 Lægemiddelinformationer

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

## 2 Forkortelser

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

### 3 Formål

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

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

### 4 Baggrund

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

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

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

**Tabel 1. Genotyper og risiko for udvikling af emfysem**

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

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

#### 4.1 Nuværende behandling

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

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

#### 4.2 Human alfa-1-antitrypsin

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

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

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

### 5 Klinisk spørgsmål

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

#### *Population*

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

#### *Intervention*

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

#### *Komparator*

Placebo i tillæg til gældende symptomlindrende behandling.

#### *Effektmål*

Se 5.1.

#### 5.1 Valg af effektmål

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

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

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

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

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

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



### *Kritiske effektmål*

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

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

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

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

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

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

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

#### *6MWT*

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

#### *ISWT*

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

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

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

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

### Vigtige effektmål

**Lungefunktion** vurderes i denne sammenhæng som et vigtigt effektmål, da nedsat lungefunktion er forbundet med betydelig morbiditet (f.eks. øget risiko for eksacerbationer og nedsat livskvalitet). Der findes ikke ét enkelt effektmål for lungefunktion, som isoleret set afspejler patientens lungefunktion. Mål for lungefunktion er generelt behæftet med en vis variation, som vil betyde, at en kontrolleret undersøgelse vil kræve et stort antal forsøgsdeltagere for at kunne bekræfte en eventuel behandlingseffekt. Fagudvalget ønsker at basere vurderingen af lungefunktion på FEV<sub>1</sub> og diffusionskapacitet (D<sub>LCO</sub>).

#### FEV<sub>1</sub>

FEV<sub>1</sub> er et afledt mål for lungesygdom ved emfysem. Det er ikke direkte relateret til emfysem, som særligt påvirker alveolerne, men er i højere grad et udtryk for obstruktion i bronkierne. FEV<sub>1</sub> er udtryk for, hvor mange liter luft patienten forceret kan udånde på det første sekund af en udånding. En FEV<sub>1</sub> under 80 % af den forventede normalværdi betragtes som nedsat. FEV<sub>1</sub> og FVC (forceret vitalkapacitet) anvendes i klinisk praksis til at stille diagnosen KOL og følge udviklingen af KOL. Foruden evaluering af patienter i klinisk praksis er effektmålet også hyppigt anvendt i kliniske studier. En fælles gruppe under *American Thoracic Society* og *European Respiratory Society* har tidligere omtalt en FEV<sub>1</sub> mellem 100-140 mL som en betydende ændring [23]. En ændring på 100 mL har i en tidligere undersøgelse vist sig at være forbundet med en mærkbar ændring efter patienternes opfattelse [24]. På denne baggrund fastsætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til 100 mL.

#### D<sub>LCO</sub>

Lungediffusionskapacitet er udtryk for, hvor effektiv udvekslingen af ilt og CO<sub>2</sub> i alveolerne er. Det er således et mere direkte mål for graden af emfysem end FEV<sub>1</sub>. Der findes kun få undersøgelser af mindste klinisk relevante forskelle for D<sub>LCO</sub>. En nylig undersøgelse i patienter med svær til meget svær KOL, som kandiderer til volumenreducerende kirurgi, har med udgangspunkt i etablerede mindste kliniske forskelle for SGRQ, 6MWT og FEV<sub>1</sub> fastsat en mindste klinisk relevant forskel for D<sub>LCO</sub> til 1,1 ml/min/mmHg [25]. Fagudvalget fastsætter på denne baggrund den mindste klinisk relevante forskel til 1,1 ml/min/mmHg.

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

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

### Mindre vigtige effektmål

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

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

## 6 Andre overvejelser

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

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

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

### 6.2 Forslag til systematisk indsamling af data ved anvendelse af behandlingen

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

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

## 7 Litteratursøgning

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

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

Der bliver gennemført søgninger i følgende bibliografiske databaser:

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

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

Søgestreng: MEDLINE via Ovid.

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

Søgestreng: Embase via Ovid.

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

Søgestreng: CENTRAL via Cochrane Library

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

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

## 8 Databehandling og analyse

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

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

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

## 9 Referencer

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

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

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



## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## 11 Versionslog

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