

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen

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

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

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

Dokumentoplysninger

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

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. august 2019

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Medicinrådets konklusion

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

3 Forkortelser

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

4 Formål

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

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

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

5 Baggrund

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

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

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

Tabel 1. Genotyper og risiko for udvikling af emfysem

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

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

5.1 Nuværende behandling

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

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

5.2 Human alfa-1-antitrypsin

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

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

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

6 Metode

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

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

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

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

7 Litteratursøgning

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

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

8 Databehandling

Metaanalyse af resultater fra randomiserede studier

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

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

Brug af observationsstudier

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

Vurdering af evidensens kvalitet

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

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion på det kliniske spørgsmål

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

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

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

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

9.1.1 Gennemgang af studier

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

Tabel 3. studiekarakteristika og inklusionskriterier for randomiserede kontrollerede studier

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

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

9.1.2 Resultater og vurdering

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

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

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

Resultater fra placebokontrollerede studier (metaanalyse)

Dødelighed og transplantation (kritisk)

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

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

Livskvalitet (kritisk)

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

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

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

Funktionskapacitet (kritisk)

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

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

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

Progression af emfysem (kritisk)

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

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

Lungefunktion

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

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

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

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

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

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

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

Bivirkninger

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

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

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

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

Resultater fra studier med aktiv komparator (A1AT versus A1AT)

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

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

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

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

Resultater fra observationsstudier

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

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

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

Fagudvalget vurderer, at de observationelle studiers resultater bør tolkes med stor varsomhed som følge af den manglende randomisering og deraf risiko for bias og confounding. Dette understøttes bl.a. af betydende forskelle i baseline FEV₁ blandt patienterne i en række af de studier, som har sammenlignet behandlede og ubehandlede patienter [23,25,28]. Resultaterne fra observationsstudierne er derfor ikke tillagt betydende vægt i denne vurdering af A1AT. Data fra inkluderede observationsstudier fremgår af bilag 7.

Patientkarakteristika fremgår af bilag 4.

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

10 Andre overvejelser

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

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

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

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

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

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

10.2 Forslag til systematisk indsamling af data ved anvendelse af behandlingen

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

Årlig registrering af

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

Registrering hver andet år af:

- Total lungekapacitet (TLC)
- Residualvolumen (RV)

Ovenstående bør opgøres årligt.

Registrering hvert 2.-3. år af:

- Lungedensitet (PD15) målt ved CT-skanning

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

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

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

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

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

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

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

14 Referencer

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

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

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

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

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

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungeemfysem

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

Medicinrådets sekretariat

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

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2019	Godkendt af Medicinrådet

17 Bilag 1: Søgeprotokol

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

Referencer

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

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

Søgeresultater

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

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

Forklaring

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

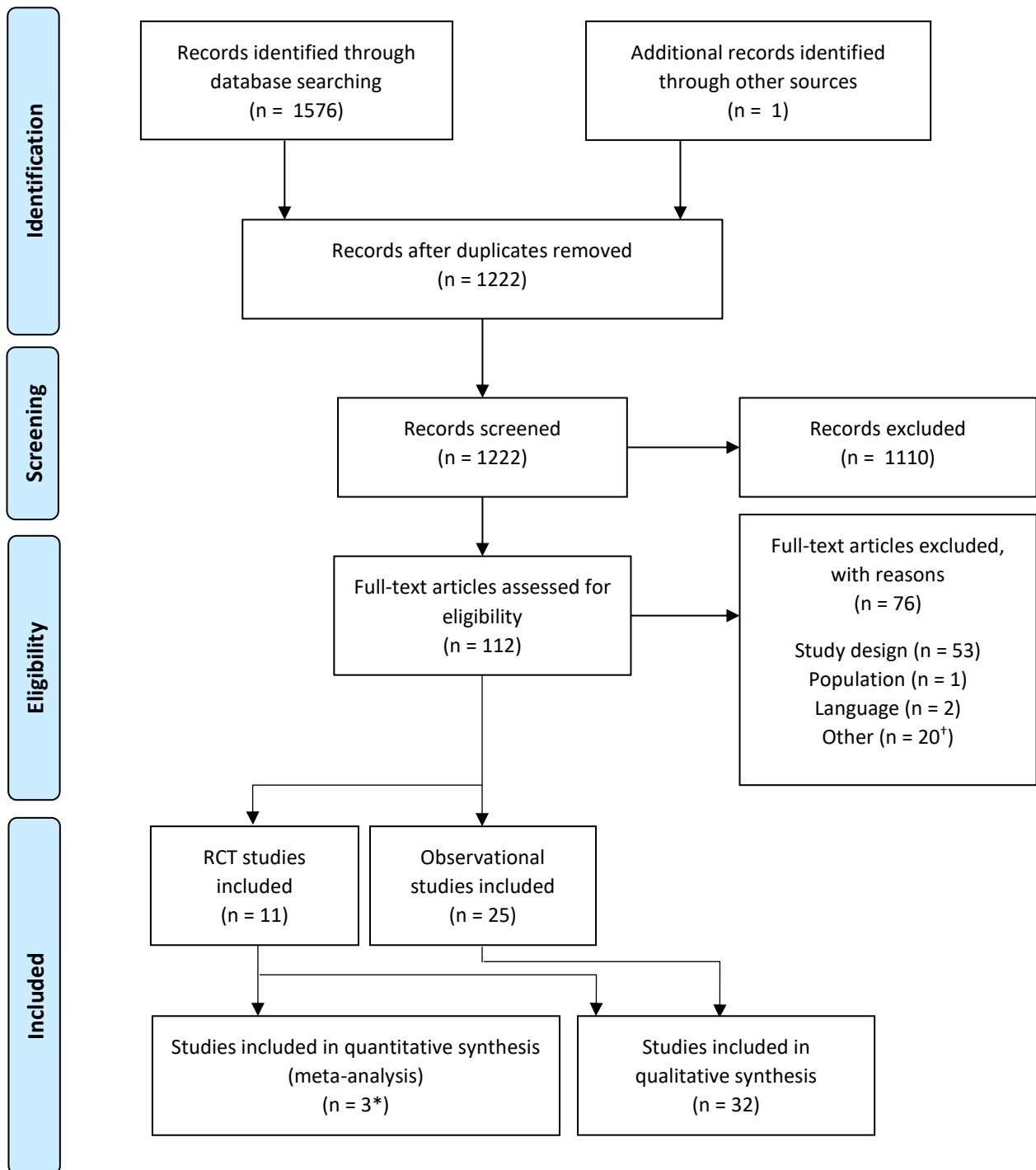
exp "Explode": mere specifikke indekseringskategorier inkluderes udover den angivne kategori.

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

? Ingen eller ét tegn.

\$/ * Ingen eller flere tegn.

18 Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse



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

*data rapporteret i 4 publikationer

19 Bilag 3: Liste over inkluderede studier

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

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

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

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

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

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

20 Bilag 4: Baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

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

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

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

21 Bilag 5: Metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier

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

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

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

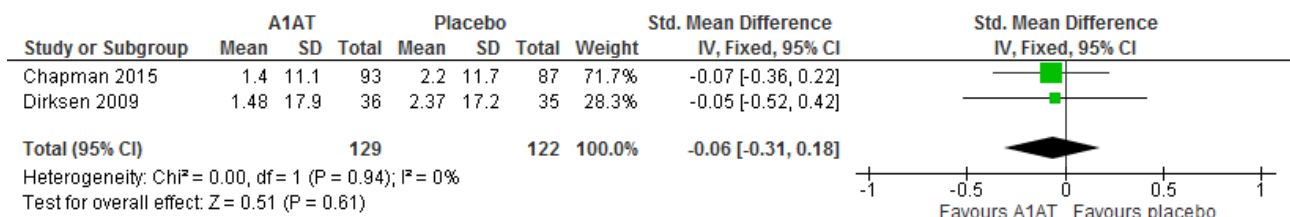
Tabel B: baggrund for omregning af resultater fra metaanalysen fra SMD til MD

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

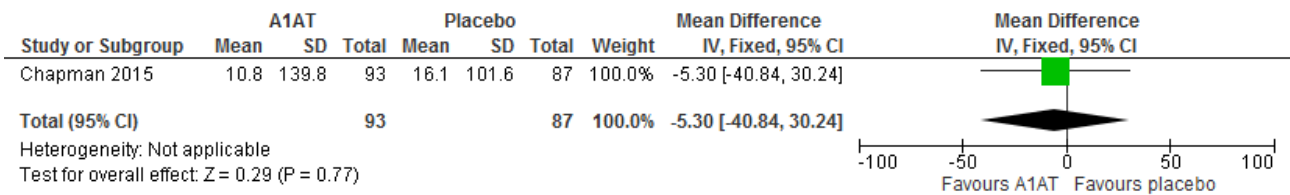
*SMD er omregnet til MD som beskrevet i bilag 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser

21.1 Forest-plots fra metaanalyse

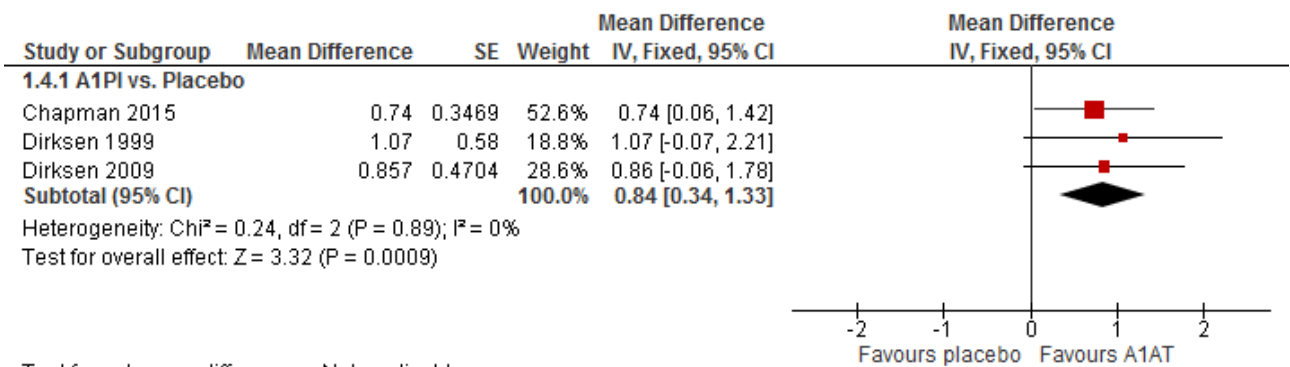
Livskvalitet



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

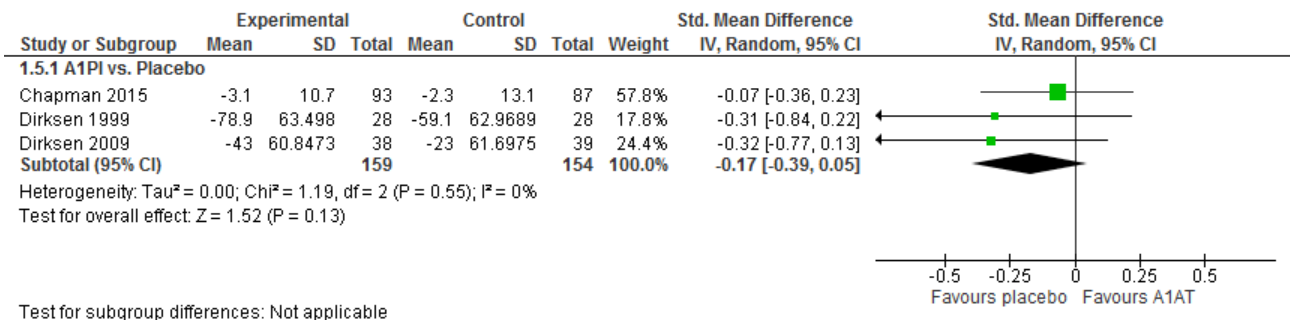


Progression af emfysem

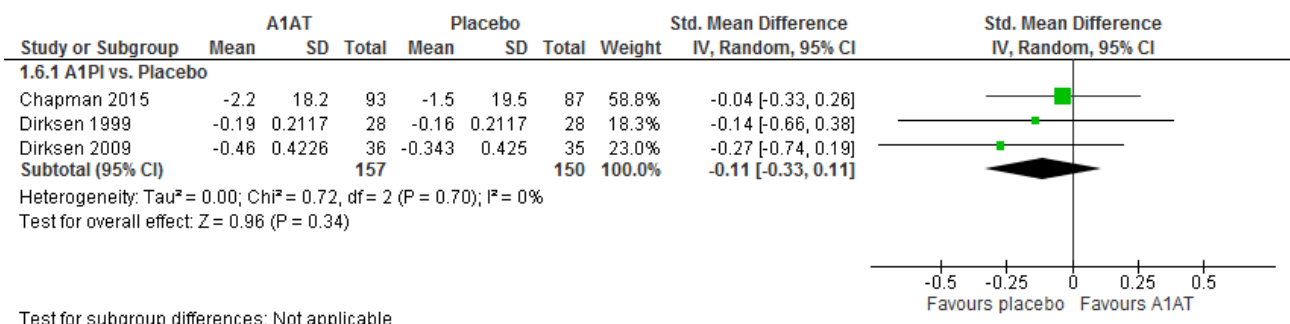


Lungefunktion

FEV₁



D_{LCO}



22 Bilag 6: GRADE evidensvurdering

22.1 *Risk of Bias* vurdering

RoB 2.0 assessment tool

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

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

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

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

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

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

22.2 Evidensprofil - GRADE

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

Livskvalitet (assessed with: SGRQ)

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

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

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

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

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

Lungefunktion: Ændring i FEV1 fra baseline

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

Lungefunktion: Ændring i DLCO fra baseline

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

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations

a. OIS ikke opfyldt

b. kun ét studie

23 Bilag 7: Resultater fra observationsstudier

Effektmål: Mortalitet og transplantation.

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

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

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

Effekt mål: Livskvalitet

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

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

Effekt mål: Progression af emfysem

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

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

Effekt mål: Progression af emfysem

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

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

Effekt mål: Lungefunktion – FEV₁

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

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

Effekt mål: Lungefunktion – FEV₁

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

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

Effekt mål: Lungefunktion – FEV₁

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

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

Effekt mål: Lungefunktion – FEV₁

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

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

Effekt mål: Lungefunktion – FEV₁

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

Studie	Effekt mål	Eksponeringsvariabel (baseline)	Substitutionsbehandling						Effektforskel RR (95 % CI) el. MD (95 % CI) el. SD)	Kommentar
			Ja			Nej				
			N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD	N	Δ/år (% af forventet eller mL)	SD		
Piitulainen et al., 1999 [47]	FEV ₁	Rygning	Aldrig				211	-47	-41;-53	
			Tidligere				351	-41	-36;-48	
			Nuværende				46	-70	-58;-82	
			Samlet	287	-57,1	31,1				
Wencker et al., 1998 [31]	FEV ₁	Rygning	Aldrig		-62,1	28,9				
			Tidligere		-55,9	31,3				
Eksponeringsvariabel: alder										
Fähndrich et al., 2017 [26]	FEV ₁	Alder	Samlet	100	-54,06	164,62				
			25-39 år	9	-147,57	163,59				
			40-59 år	51	-52,66	191,38				
			> 60 år	40	-34,80	118,9				
										Tysk AATDR-register, kun data for PIZZ genotype (n = 876). De fleste har modtaget substitutionsbehandling. Follow-up 7,89 år.

Effekt mål: Lungefunktion - DLCO

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

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

Effekt mål: Bivirkninger

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

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

Effekt mål: Bivirkninger

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

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