

# ALFA-1 ANTITRYPSIN-MANGEL

2008

Medicinsk Teknologivurdering

# ALFA-1 ANTITRYPSIN-MANGEL

Ronald Dahl, Lungemedicinsk afdeling, Århus Sygehus  
Susanne Reindahl Rasmussen, Dansk Sundhedsinstitut

Alfa-1 antitrypsin-mangel – en Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering  
© Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

URL: <http://www.sst.dk/mtv>

Emneord: alfa-1 antitrypsin, antitrypsin, human alfa-1 proteinase inhibitor, erstatningsbehandling, kronisk obstruktiv lunge sygdom, KOL, emfysem, omkostninger, økonomisk analyse, mtv

Sprog: Dansk

Format: pdf

Version: 1.0

Versionsdato: 6. marts 2008

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, marts 2008

Kategori: Rådgivning

Design: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Layout: Schultz Grafisk

Elektronisk ISBN: 978-87-7676-653-5

Elektronisk ISSN:

Denne rapport citeres således:

Dahl R & Rasmussen SR

Alfa-1 antitrypsin-mangel – en Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering

København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, 2008

Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering 2008; 1(1)

---

Serietitel: Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Stig Ejdrup Andersen

Serieredaktionssekretær: Stig Ejdrup Andersen

---

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Enhed for MTV

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

E-mail: [emtv@sst.dk](mailto:emtv@sst.dk)

Hjemmeside: [www.sst.dk/mtv](http://www.sst.dk/mtv)

Rapporten kan downloades fra [www.sst.dk](http://www.sst.dk) under publikationer

## Forord

Antitrypsin-mangel er en medfødt, forholdsvis sjælden sygdom. Det skønnes, at der fødes ca. 40 børn med denne mangelsygdom årligt.

Antitrypsin-mangel disponerer til leversygdom hos de børn og voksne, som oplever mangeltilstanden, og kan medføre tidligt tab af lungevæv og dermed lungefunktion – særligt ved udsættelse for kraftig luftforurening eller rygning. Der er tale om en stærkt invaliderende tilstand, hvis degenerationen af lungevævet udvikler sig.

Der eksisterer ingen behandling, som kan reetablere lungefunktionen, men ved regelmæssig indgivelse af alfa-1 antitrypsin fremstillet fra humant plasma, er det muligt, at genskabe normale vævskoncentrationer af proteinet. Spørgsmålet er imidlertid, hvorvidt denne behandling også er effektiv i forhold til at hindre luftvejsinfektioner og reducere hastigheden, hvormed funktionstabet sker.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) publicerede i februar 2007 en medicinsk teknologivurdering om behandling af antitrypsin-mangel ved regelmæssig indgivelse af renfremstillet alfa-1 antitrypsin. Oversat lyder titlen: ”Human alfa-1-proteinase inhibitor til patienter med alfa-1-antitrypsin-mangel”. Den canadiske rapport undersøger gennem en systematisk litteraturgennemgang den kliniske effekt af alfa-1 antitrypsin-behandling og omkostningseffektivitet af behandlingen.

Formålet med denne kommentering er dels at formidle den canadiske rapportes analyse-resultater kortfattet, og dels at vurdere, hvorvidt de kliniske og økonomiske effekter af at tilbyde behandling med alfa-1 antitrypsin, kan overføres til dansk kontekst.

Denne rapport og dens faglige konklusioner udgør faglig rådgivning til belysning af den samlede dokumentation for behandling med alfa-1 antitrypsin. Rapporten vil blandt andet indgå som et bidrag i Sundhedsstyrelsen løbende arbejde med specialeplanlægning.

Før rapportens publikation er den gennemgået af redaktionen i Enhed for Medicinsk Teknologivurdering.

Rapporten indgår i en ny serie fra Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, hvor udenlandske MTV-rapporter kort og overskueligt kommenteres og sættes ind i en dansk kontekst. Herved kan den betydelige internationale produktion af MTV-resultater nyttiggøres og stilles til rådighed for danske beslutningstagere og sundhedsprofessionelle.

*Enhed for Medicinsk Teknologivurdering  
Marts 2008*

Finn Børlum Kristensen  
Centerchef

# Forfatterliste

## Redaktion:

Finn Børlum Kristensen  
*Centerchef, ph.d., adj. professor*  
*Enhed for Medicinsk Teknologivurdering*  
*Sundhedsstyrelsen*

Stig Ejdrup Andersen  
*Overlæge, ph.d.*  
*Klinisk Farmakologisk Enhed*  
*Bispebjerg Hospital*  
*København*

Mogens Høder  
*Dekan, professor, dr. med.*  
*Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet*  
*Syddansk Universitet*

## Forfattere:

Ronald Dahl  
*Professor, overlæge dr. med.*  
*Lungemedicinsk afdeling*  
*Århus Sygehus*

Susanne Reindahl Rasmussen  
*Senior projektleder, ergoterapeut, MPH, ph.d.*  
*Dansk Sundhedsinstitut*

## Projektleder:

Britta Bjerrum Mortensen  
*Akademisk medarbejder, cand.scient.anth., sygeplejerske*  
*Enhed for Medicinsk Teknologivurdering*  
*Sundhedsstyrelsen*

# Indhold

Forord	4
Forfatterliste	5
Indhold	6
1. Indledning	7
1.1 Formål med KUMTV'en	7
2. Generel baggrund for Alfa-1 antitrypsin-mangel	8
2.1 Alfa-1 antitrypsin-mangel	8
2.1.1 Anbefalinger for erstatningsbehandling med renfremstillet $\alpha$ 1-ATT	9
3. CADTH-rapporten	11
3.1 Hvilke spørgsmål er søgt besvaret?	11
3.2 Rapportens konklusioner	11
3.4 Anvendte metoder og resultater i rapporten	12
3.4.1 Søgestrategi	12
3.4.2 Resultater	13
3.5 Kommentarer til metoder – søgestrategier – konklusioner	14
4. CADTH-rapporten i et dansk perspektiv	18
4.1 Aktuel dansk praksis	18
4.2 Rapportens konklusioner ift. en dansk sammenhæng	18
5. Konklusion	21
Referencer	22
Bilag 1. Oversigt over den randomiserede kontrollerede undersøgelse	25
Bilag 2. Oversigt over de fire kontrollerede retrospektive kohorteundersøgelser	26
Bilag 3. Oversigt over publicerede patientserier og undersøgelser hvor bivirkninger og alvorlige bivirkninger er rapporteret.	29
Bilag 4 Skematisk fremstilling af analyserammerne for erstatningsbehandling med $\alpha$ 1-ATT	32
Bilag 5 Oversigt over de fem studier, der vurderer de økonomiske forhold ved erstatningsbehandling med $\alpha$ 1-ATT	33
Bilag 6 Oversigt over omkostningseffekt-studier ved erstatningsbehandling med Prolastin for patienter med AAT-mangel.	37

# 1. Indledning

Alfa-1 antitrypsin ( $\alpha$ 1-ATT) dannes i leveren og er et stof, som hæmmer nogle af de vævsnedbrydende stoffer, som dannes i øget mængde i forbindelse med betændelsesreaktioner. Antitrypsin-mangel (ATT-mangel) forekommer som en medfødt arvelig mangelsygdom. Tobaksrygning og muligvis anden kraftig luftforurening medfører en kronisk betændelse i lunger og luftveje. Ved ATT-mangel hæmmes betændelsen og nedbrydningen af lungevævet ikke tilstrækkeligt, og der sker et tab af lungevæv, som viser sig som sygdommen emfysem (for store lunger) og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).  $\alpha$ 1-ATT er renfremstillet, kommercielt tilgængeligt, og kan indgives regelmæssigt (erstatningsbehandling) for at genskabe normale vævskoncentrationer hos patienter med ATT-mangel. Erstatningsbehandlingen er flere steder i verden givet til patienter med ATT-mangel og KOL, forudsat de har standset tobaksrygning.

Spørgsmålet er, om der findes undersøgelser, som kan påvise, at erstatningsbehandling med  $\alpha$ 1-ATT kan forhindre et evt. øget tab af lungefunktion, hindre luftvejsinfektioner og dermed forbedre livskvaliteten, nedsætte forbruget af sundhedsydelse og øge overlevelsen.

## 1.1 Formål med KUMTV'en

Det Canadiske Center for Medicinsk Teknologivurdering (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, (CADTH) publicerede i februar 2007 en rapport om "human alfa-1 proteinase inhibitor til patienter med alfa-1 antitrypsin-mangel" (1).

Den canadiske rapportens formål var at belyse brugen af human  $\alpha$ 1-ATT til patienter med ATT-mangel samt evidensen for klinisk effekt og omkostningseffektiviteten af behandlingen. Rapporten er på 32 sider (inklusive ni siders beskrivelse af Det Canadiske Center for Medicinsk Teknologivurdering, deklARATIONER mm. og en sammenfatning) med 63 referencer og tre appendiks omfattende: i) en udførlig søgestrategi, ii) en liste med inkluderede studier og begrundelser for eventuel eksklusion samt iii) karakteristika ved inkluderede publikationer af patientserier.

Formålet med denne kommentering er kritisk at vurdere rapportens metoder og resultater, samt at bedømme disse i forhold til en dansk kontekst.

## 2 Generel baggrund for Alfa-1 antitrypsinmangel

### 2.1 Alfa-1 antitrypsin-mangel

ATT-mangel er en arvelig tilstand, hvor produktionen af det normale ATT-protein er defekt. Risiko for sygdom findes, hvis begge alleler koder for abnorme proteiner. Mangeltilstanden ses derfor som en recessiv arvelig tilstand. Mangel på ATT disponerer til leversygdom hos børn og voksne samt til tidlig forekomst af emfysem (for store lunger, KOL) langt overvejende hos rygere. Generne til ATT er på kromosom 14, og der er konstateret mere end 100 forskellige varianter. De fleste er uden klinisk betydning, og det normale ATT er af M type. Typen ZZ er forbundet med risiko for sygdom, og typen SZ er ikke sikkert forbundet med sygdom, selvom serum-protein-niveaulet er nedsat til ca. 30 % af det normale for type MM.

Rygere med ATT-gentypen ZZ har stærk øget risiko for at udvikle emfysem hurtigere end mennesker med normal genotype. Rygere med ATT af typen SZ og andre sjældnere ATT-typer har en let øget risiko for udvikling af emfysem. Mekanismen menes at være manglende hæmning af ATT over for vævsnedbrydende proteaser bl.a. neutrofil elasta-se.

Mangel på ATT konstateres ved at bestemme serum koncentrationen af ATT. En koncentration under ca. 25 % af forventet normalværdi er en alvorlig nedsættelse. ATT-typen kan bestemmes ved proteinanalyse, når det drejer sig om typerne M og Z (M, MZ, Z) eller ved genanalyse.

ATT-mangel er den hyppigste arvelige sygdom i Danmark, og incidensen er ca. 1 per 1.600 nyfødte svarende til, at der fødes ca. 40 børn med ATT-mangel om året. Det betyder, at der er ca. 2.500 personer med ATT-mangel i Danmark. Heraf er kun ca. 500 personer diagnosticeret. Det er dog relativt flere end i andre lande, hvor det anses, at kun 10 % af personer med ATT-mangel er kendte.

Det første patientregister for ATT-mangel blev oprettet 1978 og har hjemsted på Lungemedicinskafdeling på Gentofte Sygehus. Der er etableret en patientforening (Alfa-1 Danmark). I 1997 etablerede en række lande et internationalt patientregister med base i Malmø (The Alpha One International Registry (AIR)).

ATT-registrene er primært til forskning for at opnå en dybere forståelse af de sygdomme, der er associerede med ATT-mangel for derved at kunne rådgive og behandle så tidligt som muligt. Testning med henblik på genetisk sygdom er forbundet med etiske og juridiske implikationer. Da prognosen for ATT-mangeltilstanden kan bedres betydeligt ved at undgå tobaksrygning og eksponering for luftvejsirritanter, er der en medicinsk begrundelse for tidlig opsporing af ATT-mangel. Før der tages en blodprøve for ATT-bestemmelse, skal der indhentes informeret samtykke efter en grundig forklaring af alle de involverede aspekter.

Bestemmelse af serum ATT-koncentrationen er særlig vigtig hos patienter med tidlig udviklet emfysem med eller uden en rygeanamnese. Desuden anbefales testning af søskende til og børn af personer med konstateret ATT-mangel, samt i tilfælde hvor der er en familiær ophobning af symptomer af åndenød og kronisk hoste. Herudover anbefales, at patienter med KOL, patienter med bronkiektaser uden kendt etiologi, og



patienter med astma karakteriseret ved at have en ikke fuldstændig reversibel luftvejssubstruktion bør testes for ATT-mangel. Endelig anbefales testning for ATT-mangel for patienter med levercirrhose af ukendt etiologi og patienter med Wegeners granulomatose (antiproteinase-3 vasculitis) (2).

På baggrund af epidemiologiske undersøgelser anses det, at en ATT-serumkoncentration på 11 mmol/l er nødvendig, for at en person har en normal beskyttelse af ATT. Hos patienter med ATT-mangel og lavere koncentration har man tilført ATT som erstatningsbehandling. ATT er fremstillet fra humant plasma og er et registreret lægemiddel under navnet Prolastin®. Stoffet skal indgives som infusion og anbefales i en dosering af 60 mg/kg/uge, hvorved der opnås en serumkoncentration mellem indgifterne, som er over den minimum anbefalede for beskyttelse. Der er også anvendt doseringer af 120 mg/kg/2 uger og 250 mg/kg/4 uger, men disse doseringer har vist sig ikke at give den anbefalede beskyttelse i hele intervallet mellem infusionerne.

Prisen for medikamentet i Danmark er ca. 800.000 – 1.000.000 kroner for behandling af én patient i et år. Dertil kommer de direkte omkostninger til ambulans behandling (herunder løn til hospitalspersonale som skal give behandlingen hver uge, udgifter til forbrugsvarer m.m. og omkostninger ved eventuelle bivirkninger) og patienternes transport samt produktionstab grundet kort- og langvarig sygdom.

### 2.1.1 Anbefalinger for erstatningsbehandling med renfremstillet $\alpha$ 1-ATT

Det canadiske lungemedicinske selskab anbefaler, at alle ATT-mangel-patienter modtager behandling for at mindske de kliniske manifestationer af KOL (2). Selskabet anbefaler desuden, at erstatningsbehandling reserveres til ATT-mangel patienter med nedsat FEV-1, som er ophørt med rygning, og som er i optimal medicinsk behandling, men til trods herfor fortsætter med at have et hurtigere tab af lungefunktion end normalt (3).

Det amerikanske lungemedicinske selskab (American Thoracic Society, ATS) og det europæiske lungemedicinske selskab (European Respiratory Society, ERS) anbefaler erstatningsbehandling til patienter med konstateret luftvejsobstruktion og ATT-mangel (4). De uddyber nærmere, at erstatningsbehandling ikke kan anbefales til personer uden emfysem, og at den gavnlige virkning er uklar hos personer med svær luftvejsobstruktion (FEV-1 < 35 % af forventet)<sup>1</sup> og med mild luftvejsobstruktion (FEV-1 > 50 – 60 % af forventet) (4).

Anbefalingerne fra disse tre lungemedicinske specialeselskaber følges i praksis ikke altid i Canada og andre lande, muligvis forårsaget af de store økonomiske omkostninger ved behandlingen. Den uafhængige britiske organisation The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) anbefaler ikke anvendelsen af erstatningsbehandlingen til patienter med emfysem og ATT-mangel, da man ikke anser, at der er tilstrækkelig evidens for behandlingens effektivitet (5).

Dansk Lungemedicinsk Selskab har ikke taget endelig stilling til at kunne anbefale behandlingen og skriver, at hvis man vælger at give erstatningsbehandling, bør en række kriterier svarende til ERS/ATS anbefalingerne være opfyldt (6).

I besvarelse af spørgsmål nr. 420 (Alm. del), som Folketingets Sundhedsudvalg stillede til indenrigs- og sundhedsministeren den 28. marts 2007 anføres, at ”Sundhedsstyrelsen

<sup>1</sup> FEV-1: Forceret ekspiratorisk volumen i første sekund.

har vurderet, at der ikke foreligger tilstrækkelig god dokumentation for effekt af behandlingen med med  $\alpha$ 1-ATT, og at substitutionsbehandling med  $\alpha$ 1-ATT derfor ikke bør være behandlingstilbud i Danmark. Regionerne har tilsluttet sig denne vurdering”(7).

## 3. CADTH-rapporten

### 3.1 Hvilke spørgsmål er søgt besvaret?

Følgende spørgsmål har dannet udgangspunkt for den canadiske rapport:

1. Hvad er evidensen for kliniske effekter af behandling med  $\alpha$ 1-ATT sammenlignet med ingen behandling med  $\alpha$ 1-ATT, hos patienter med  $\alpha$ 1-ATT-mangel med eller uden KOL-diagnose.
2. Hvad er evidensen for omkostningseffektivitet ved anvendelse af  $\alpha$ 1-ATT sammenlignet med ingen behandling med  $\alpha$ 1-ATT til patienter med ATT-mangel?
3. Hvordan er behandlingen af  $\alpha$ 1-ATT finansieret gennem offentlige tilskud i Canada, og herunder: hvordan er behandlingen finansieret udenfor Canada (USA, New Zealand, Australien og Europa)?

### 3.2 Rapportens konklusioner

Erstatningsterapi har i en randomiseret kontrolleret undersøgelse ikke vist en behandlingsmæssig fordel sammenlignet med sædvanlig behandling (bilag 1). I ikke-randomiserede undersøgelser har  $\alpha$ 1-ATT erstatningsterapi været associeret med en gavnlig virkning hos patienter med svær ATT-mangel og moderat obstruktiv lungefunktionsnedsættelse. De gavnlige virkninger indbefattede en langsommere progression af lungefunktionsnedsættelsen, nedsat forekomst af øvre luftvejsinfektioner og længere overlevelse.

Alvorlige bivirkninger forekom hos cirka 1 % af patienterne. Der blev ikke konstateret dødsfald på grund af bivirkninger og ingen overførte infektionssygdomme gennem erstatningsbehandlingen. Der var ikke grundlag for at kunne vurdere virkningen af erstatningsterapi med  $\alpha$ 1-ATT med hensyn til forbedret livskvalitet, færre begrænsninger i aktiviteter, nedsættelse i brugen af iltbehandling, brugen af behovsmedicin eller andre mål for sygdom. Det var ikke muligt at vurdere virkningen hos patienter med ATT-mangel uden påvirket lungefunktion, da sådanne undersøgelser ikke er foretaget. Det blev konkluderet, at yderligere undersøgelser er nødvendige for at viderevurdere den kliniske effekt og omkostningseffektiviteten af erstatningsterapien. Randomiserede undersøgelser vil være vanskelige at gennemføre på grund af den lave sygdomsforekomst. Desuden vil en langtidsopfølgning være nødvendig på grund af den langsomme sygdomsprogression. Nationale registre kan vise sig værdifulde til at samle data fra igangsatte behandlinger.

Fem økonomiske studier indgår i det økonomiske review: To omkostningsanalyser og tre omkostningseffektanalyser. CADTH-rapportgruppen har vurderet den overordnede kvalitet af omkostningsanalyserne som værende dårlig. Det omkostningseffektstudie, der har den højeste kvalitet, har beregnet meromkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår ved erstatningsbehandling med Prolastin igennem hele patientens levetid.

De gennemsnitlige årlige omkostninger<sup>2</sup> ved erstatningsbehandling beløber sig i de tre omkostningseffektanalyser til US\$43.350 – US\$60.268<sup>3</sup>. De inkrementelle omkostninger (incremental cost effectiveness ratio (ICER))<sup>4</sup> for livsvarig erstatningsbehandling beløber sig til US\$333.449 per vundet kvalitetsjusteret leveår (quality-adjusted life year (QALY)), når der sammenlignes med en gruppe patienter, som ikke får erstatningsbehandling (8). Det påpeges, at selvom behandling med Prolastin ikke er omkostningseffektiv i henhold til sædvanlige kriterier for implementering af behandlinger i USA, så

- 2 Angivet i 2004-priser.
- 3 De forventede årlige medicinomkostninger i Danmark er på 780.000 – 975.000 kr. per person.
- 4 Beregnes som (omkostninger ved erstatningsbehandling – omkostninger uden erstatningsbehandling) / (QALY ved erstatningsbehandling – QALY uden erstatningsbehandling).

er det den eneste tilgængelige form for erstatningsterapi til patienter med svær ATT-mangel.

Prolastin distribueres hovedsageligt via apotekerne i Canada. Nogle patienter modtager Prolastin fra hospitalernes blodbanker. Mange provinser i Canada dækker ikke behandlingsudgifter for patienter med ATT-mangel. Prolastin markedsføres i adskillige lande med tilskud – detaljerne er ikke kendte.

Det vurderes af rapportgruppen, at der er behov for yderligere evaluering af erstatningsbehandling med hensyn til klinisk og økonomisk effektivitet.

### 3.4 Anvendte metoder og resultater i rapporten

#### 3.4.1 Søgestrategi

##### *Kliniske data*

Den publicerede engelsksprogede litteratur blev fremskaffet ved at søge i databaserne BIOSIS Previews®, EMBASE® og MEDLINE® for publikationer i tiden 1990 til december 2005 via DIALOG® søgesystemet. Der blev samtidigt foretaget søgning i databaserne PubMed og The Cochrane Library Databases. Søgning blev også foretaget på internet-hjemmesider af lægemiddelstyrelser samt institutioner, der foretager medicinsk tekniske vurderinger og tilsvarende udredninger. Desuden blev der foretaget søgning af specialiserede databaser såsom Yorks Universitets "Centre for Reviews and Dissemination". Søgmaskinerne Google™ og Yahoo™ blev også anvendt for at søge informationer på internettet. Disse søgninger blev suppleret med en manuel søgning efter publikationer og abstracts fra konferencer. Informationer blev fremskaffet vedrørende brugen af  $\alpha$ 1-ATT i og uden for Canada. Ud fra oversigten af de kliniske og økonomiske studier udvalgte to bedømmere uafhængigt af hinanden den relevante litteratur efter forudbestemte selektionskriterier. Jadad skala og metode blev anvendt til at vurdere kvaliteten af randomiserede kontrollerede studier (RCT) (9). Vurdering af blindingsprocedurer, og måden patienterne blev randomiseret til behandling, blev også bedømt (10). Newcastle-Ottawa Skalaen blev anvendt til at vurdere kvaliteten af kohortestudierne(11). De indsamlede data viste sig at være uegnede for sammenligning, hvorfor det ikke var muligt at foretage en metaanalyse. Derfor blev en beskrivende vurdering af data foretaget.

To RCT (12, 13), fire retrospektive kohorte studier (14 – 17) og otte patientserier (18 – 25) blev udvalgt til at indgå i det kliniske oversigtsarbejde. Den ene RCT drejede sig om en sammenligning mellem to forskellige aktive præparationer (12). Der indgik ikke i undersøgelsen en ikke-aktiv behandlingsgruppe, og undersøgelsen blev derfor udelukket fra den primære analyse. Den anden RCT sammenlignede  $\alpha$ 1-ATT erstatningsbehandling med placebo (13). Undersøgelsen var af høj kvalitet med en Jadad score på 4 ud af 5, men forholdene omkring randomiseringen kunne ikke fastslås. Tre af de fire kohortestudier opnåede en høj kvalitetsvurdering for patientselektion, gruppesammenlignelighed og vurdering af effektmål.

##### *Økonomiske data*

Der blev søgt studier, som omfattede en fuld økonomisk evaluering, hvor omkostningerne sammenholdes med effekter (i form af omkostningseffektanalyser (cost-effectiveness analyses (CEA)) og omkostningsnytteanalyser (cost-utility analyses (CUA)) samt omkostningsstudier, som alene opgør omkostningerne. Søgningen var begrænset til studier publiceret på engelsk efter 1989.

Rapportgruppen har inkluderet i alt fem sundhedsøkonomiske studier, som alle er fra USA; tre omkostningseffektanalyser (8, 26, 27) og to omkostningsanalyser (28, 29). Der er ikke angivet grunde til inklusion/eksklusion af økonomiske studier.

#### *Statistik*

Det var planlagt at indsamle data fra de kliniske undersøgelser og foretage en metaanalyse med en statistisk behandling af data, hvis dette var muligt. Alternativt skulle resultaterne fra hver undersøgelse præsenteres i tabelform. Efter en gennemgang af studierne, blev det vurderet, at det ikke var muligt at foretage en metaanalyse på grund af forskelle i studiernes design og opfølgingsmetoder. Alle data er derfor præsenteret deskriptivt. I bilag 1-3 beskrives de undersøgelser, der danner grundlag for vurderingerne i denne rapport.

I CADTH-rapporten er der heller ikke gjort forsøg på at sammenlægge de økonomiske resultater kvantitativt, idet de inkluderede studier varierede væsentligt i forhold til studiedesign, dataindsamlingsmetode og dataanalyse. I stedet har forfatterne beskrevet de inkluderede studier deskriptivt samt præsenteret dem i en tabel (CADTH-rapportens tabel 3), hvor alle omkostninger af hensyn til sammenligneligheden er pristalsreguleret til 2004-priser.

### **3.4.2 Resultater**

#### *Kliniske resultater*

Undersøgelserdetaljerne for vurdering af de kliniske effekter af  $\alpha$ 1-ATT er summarisk beskrevet i denne gennemgang. Rapporterede bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger, er ligeledes summarisk oplyste.

I den randomiserede og kontrollerede undersøgelse af Dirksen m.fl. deltog 56 eksrygere med moderat til svært emfysem. Patienterne blev randomiserede til hver 4. uge at modtage intravenøs infusion af  $\alpha$ 1-ATT erstatningsterapi eller placebo (albumin) i et dobbeltblindet design. Patienterne blev instruerede i at måle lungefunktion (spirometri) hjemme, og de kom til kontrol på det lungemedicinske specialeambulatorie for lungefunktionsundersøgelser. For ingen af målemetoderne kunne der påvises en statistisk signifikant effekt af  $\alpha$ 1-ATT erstatningsterapi for en beskyttende virkning over for det vedvarende tab af lungefunktion hos studiepopulationen sammenlignet med placebo-behandlingen. Det årlige tab af FEV-1 var ens hos aktivt og placebo-behandlede patienter. Tabet var henholdsvis 26,5 (SD=15,1) og 25,2 (SD 22,0) ml/år, hvilket svarer til det årlige tab hos raske uden lungesygdom. CT-skanninger viste en tendens til, at  $\alpha$ 1-ATT hæmmede det årlige tab af lungæv, men denne forskel var ikke statistisk signifikant ( $p=0,07$ ). Patienterne i behandlingsgruppen havde højere gennemsnitsværdier af serum-ATT 28 dage efter  $\alpha$ 1-ATT-infusion, sammenlignet med kontrolgruppen ( $p<0,001$ ). Der blev ikke observeret bivirkninger blandt patienterne i denne undersøgelse.

Resultaterne fra de fire retrospektive kohortestudier tydede på, at erstatningsterapi med  $\alpha$ 1-ATT var associeret med et langsommere årligt tab af lungefunktion og færre lungeinfektioner – specielt for gruppen med moderat emfysem – sammenlignet med gruppen, der fik behandling med placebo.

Patienternes overlevelse blev vurderet gennem en stor kohorteundersøgelse med 1.129 deltagere, hvoraf 1.048 blev inkluderet i analysen for overlevelse. Efter korrektion for konfunderende faktorer, herunder alder, FEV-1, rygestatus og køn, fandtes at erstatningsbehandling med  $\alpha$ 1-ATT var associeret med lavere dødelighed sammenlignet med de, der ikke

modtog behandlingen [RR=0,64; 95 % CI (0,43, 0,94); p=0,02]. Denne virkning var større blandt patienter med moderat luftvejsobstruktion og FEV-1 fra 35 % til 49 % af forventet niveau [RR=0,21; 95 % CI (0,09; 0,50); p<0,001].

Otte patientserier blev inkluderet i vurderingerne for at supplere de sammenlignende studier med oplysninger om gavnlige og skadelige virkninger. Disse serier rapporterede også lungefunktionsresultater og serum-ATT. I en mindre undersøgelse med 23 deltagere, som fik behandling hver anden uge, havde ingen af patienterne et tilstrækkeligt serum-ATT-niveau i den anden uge efter infusionen af erstatningsbehandling (22). Almindeligt rapporterede bivirkninger var hovedpine, allergiske reaktioner, træthed eller feber. Symptomerne var milde til moderate i de fleste tilfælde. Alvorlige bivirkninger i form af åndenød, forværring af hjerteinsufficiens eller svære allergiske reaktioner blev også angivet. I patientserien med 443 patienter publiceret af Wencker m.fl., (21) havde 65 patienter  $\geq 1$  bivirkning, og i alt blev der registreret 124 bivirkninger. Fem patienter (1,1 %) havde en alvorlig bivirkning. I en patientserie fra National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) fik 747 af de 1.129 patienter i registret erstatningsterapi i en ikke nærmere defineret periode. Der blev rapporteret 63 alvorlige, 521 moderate og 136 milde bivirkninger under en opfølgningsperiode på >3,5 år (14).

#### Økonomiske resultater

Fem økonomiske studier indgår i det økonomiske review; to omkostningsanalyser og tre omkostningseffektanalyser. Rapportgruppen har vurderet den overordnede kvalitet af omkostningsanalyserne som værende dårlig. Det omkostningseffektstudie, der har den højeste kvalitet, har beregnet meromkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår ved erstatningsbehandling med Prolastin igennem hele patientens levetid (8).

De gennemsnitlige årlige omkostninger<sup>5</sup> ved erstatningsbehandling beløber sig jævnfør beregningerne i de tre omkostningseffekt-analyser til US\$43.350 – US\$60.268 (8, 26,27)<sup>6</sup>. ICER for livstidsbehandling med erstatningsbehandling beløber sig til US\$333.449 per vundet QALY, når der sammenlignes med en gruppe patienter, som ikke får erstatningsbehandling (8).

### 3.5 Kommentarer til metoder – søgestrategier – konklusioner

ATT-mangel disponerer til tidlig udvikling af emfysem og bronkiektaser. Udviklingen ses næsten udelukkende hos rygere og muligvis hos personer i erhverv med kraftig luftforurening. Mangeltilstanden er også associeret til leversygdomme. Hos rygere med ATT-mangel kan lungesympptomer og emfysem påvises allerede i 30 – 40-årsalderen.

Målet med erstatningsterapi er at etablere en beskyttende koncentration af ATT i kroppen og forhindre eller reducere progression af emfysem og KOL. Behandlingen blev tilgængelig for lægeordination i Canada i 1988. Kommercielt tilgængelige  $\alpha 1$ -ATT-formuleringer inkluderer Prolastin (Talecris Biotherapeutics, Clayton, NC), Aralast<sup>TM</sup> (Baxter, Deerfield, IL) og Zemaira<sup>TM</sup> (ZLB Behring, King of Prussia, PA). Produkterne fremstilles alle fra humant plasma. Standardbehandlingen består i ugentlige infusioner af Prolastin i en dosis på 60 mg/kg. Prolastin er det eneste præparat, der er godkendt af myndighederne i Canada og i Danmark. Denne erstatningsbehandling anbefales af nogle specialeselskaber til patienter med svær ATT-mangel og moderat luftvejsobstruktion. Erstatningsterapien er kostbar. I Canada fik omkring 60 voksne patienter med ATT-mangel og KOL behandling med Prolastin i 2001.

5 Angivet i 2004-priser.

6 De forventede årlige medicinomkostninger i Danmark på 780.000 - 975.000 kr. per person.



Værdien af erstatningsbehandling er uklar, og derfor blev den engelsksprogede medicinske og økonomiske litteratur gennemgået systematisk. I den medicinske litteratur blev der identificeret to randomiserede, kontrollerede undersøgelser, fire retrospektive kohortestudier og otte patientserier, som kunne anvendes i en klinisk oversigt. Én RCT kunne ikke anvendes til at besvare det primære spørgsmål om kliniske virkninger, da det drejede sig om en sammenligning mellem Prolastin og en anden tilsvarende aktiv behandling. Den inkluderede randomiserede, placebokontrollerede undersøgelse var af høj kvalitet vurderet efter Jadad score. Tre af de fire retrospektive kohortestudier blev vurderet til at have en høj kvalitetsscore baseret på NOS kriterier.

RCT'en af Dirksen m.fl. var en randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret undersøgelse, men der var utilstrækkelige informationer om studiedesign til at verificere en adækvat blinding af patientallokeringen til behandlingsgrupperne. Der kan ikke drages en sikker konklusion af undersøgelsen på grund af det lille antal deltagere og det nærmest normale årlige tab af lungefunktionen. Denne RCT kunne ikke påvise en statistisk signifikant forskel mellem gruppen behandlet med erstatningsterapi og med placebo. En mulig forklaring kan være, at antallet af patienter i undersøgelsen var for lille (56 deltagere) og forhindrede en konstatering af en betydende forskel, dvs. at det drejer sig om en type 2 fejl og for ringe teststyrke i undersøgelsen. Dosis kan desuden have været for lav til at give den anbefalede koncentration for beskyttelse i slutningen af dosisintervallet. I undersøgelsen blev lungefunktionen vurderet ved spirometri foretaget af patienten ved hjemmemaalning og ved lungefunktionsundersøgelse ved et respirationsfysiologisk laboratorium. Tekniske faktorer kan muligvis bidrage til mindre valide data ved spirometrimålingerne foretaget i hjemmet. Yderligere var der et bemærkelsesværdigt nærmest normalt årligt tab af lungefunktion på 25ml for ATT-mangel-patienterne, der fik placebo. Det er ukendt, hvad den kliniske betydning kan være af tendensen til et mindre årligt tab af lungevæv ved aktiv behandling vurderet med CT-skanning. Patienter, der fik erstatningsbehandling, havde et signifikant højere serum-ATT-niveau 28 dage efter infusionen, hvilket viser, at erstatningsbehandling kan afhjælpe et nedsat ATT-serumniveau.

RCT'en af Stoller m.fl. var ikke placebo-kontrolleret og kan derfor ikke give oplysninger om kliniske effekter sammenlignet med ingen behandling. Ingen af de to RCT'er vurderede overlevelse, livskvalitet eller frekvensen af forværringer. Desuden var inklusionskriterierne i begge RCT'er ikke i overensstemmelse med kriterierne anbefalet af det Canadiske lungemedicinske selskab (CTS), idet disse alene anbefaler behandling med ATT-erstatning til patienter med moderat luftvejsobstruktion (FEV-1 fra 35 % til 50 % af forventet normalværdi og vedvarende hurtigt tab af FEV-1 på >80ml om året), og som er i behandling med optimal medikamentel terapi (3).

Kohortestudierne sammenlignede retrospektivt en gruppe af behandlede patienter med en udvalgt gruppe af ubehandlede patienter. Resultaterne fra kohortestudierne viste en tendens til, at erstatningsbehandling var associeret med et lavere årligt tab af FEV-1. Forskellen mellem grupperne var statistisk signifikant for patienter med moderat luftvejsobstruktion. Kohortestudiet med den højeste kvalitetsscore undersøgte overlevelsen i en behandlingsgruppe sammenlignet med en kontrolgruppe. Det blev fundet, at behandling med Prolastin var associeret med en længere overlevelse, specielt for patienter med moderat nedsat lungefunktion. Selvom der i dataanalysen blev korrigeret for visse forskelle mellem grupperne (alder, køn, rygestatus) må resultater fra retrospektive undersøgelser generelt vurderes med forsigtighed sammenlignet med resultater fra RCT på grund af en indbygget risiko for bias.

Patientserierne indeholder ikke data om behandlingseffekt. Denne type publikationer blev inkluderet for at bidrage med yderligere information om bivirkninger af behandling med  $\alpha$ 1-ATT. De fleste bivirkninger var milde til moderate. I de større studier blev der observeret svære bivirkninger hos ~1 % af patienterne. Der blev ikke observeret overførsel af virus sygdomme. Ingen dødsfald blev henført til erstatningsbehandlingen i nogen undersøgelse.

Efter en vurdering af den kliniske evidens, der er fremkommet ved gennemgangen af de tilgængelige undersøgelser, er erstatningsbehandling associeret med en langsommere forværring af luftvejsobstruktionen hos patienter med ATT-mangel, en reduktion af frekvensen af øvre luftvejsinfektioner og nedsat mortalitet. Disse effekter ses primært hos KOL-patienter med moderat obstruktion.

Fundene er i overensstemmelse med resultaterne af en publiceret metaanalyse af en RCT og fire ikke-randomiserede undersøgelser af voksne patienter med ATT-mangel, som blev foretaget for at vurdere den kliniske effekt af erstatningsbehandling med  $\alpha$ 1-ATT (30). Den viste, at patienter, som fik erstatningsterapi, havde et langsommere årligt tab af lungefunktionen målt som FEV-1 sammenlignet med kontrolgruppen – især for patienter med FEV-1 på 30 % til 65 % af forventet niveau. Der kan stilles spørgsmålstegn ved validiteten af resultater fra en metaanalyse af ikke-randomiserede undersøgelser med en kontrolgruppe på grund af de mulige ukendte eller ukontrollerede faktorer, der kan introducere bias. Denne vurdering støttes af en publiceret oversigtsartikel som vurderede otte undersøgelser med henblik på klinisk effekt af erstatningsbehandling med  $\alpha$ 1-ATT (31).

Der er visse begrænsninger forbundet med denne analyse. Ikke-engelsksproget litteratur blev ikke vurderet. Det var planlagt, at resultaterne skulle kombineres og vurderes som en metaanalyse, men på baggrund af en stor forskellighed i studiepopulationerne og i undersøgelsesdesign, var det kun muligt at rapportere studierne deskriptivt.

Nogle få af de ikke-randomiserede studier vurderede helbredsmål. Et retrospektivt kohortestudie vurderede patientoverlevelse. Et andet retrospektivt kohortestudie vurderede den årlige nedsættelse i antallet af øvre luftvejsinfektioner. En patientserie rapporterede det årlige antal hospitalsindlæggelser. De fleste studier undersøgte alene intermedie mål for effekt i form af tab af FEV-1 og serumniveau af ATT efter behandlingerne.

I de ikke-randomiserede undersøgelser fandtes signifikante forskelle mellem behandlingsgruppen og kontrolgruppen med hensyn til patientkarakteristika såsom rygestatus, alder og lungefunktion. Dette medfører, at bedømmelsen af resultaterne vanskeliggøres, da det ikke kan afgøres, om en observeret forskel skyldes behandlingen eller den grundlæggende forskel mellem behandlingsgrupperne.

#### *Økonomi*

Det vurderes, at der i CADTH-rapporten er anvendt en tydelig beskrivelse af målformuleringen for litteraturgennemgangen. Forfatterne til den canadiske rapport sammenfatter, at blandt de tre CEA'er havde studiet af Gildea m.fl. den højeste kvalitet (8). Det bør imidlertid bemærkes, at der ikke i det originale studie af Gildea m.fl. (8) er foretaget en egentlig præsentation af resultater af sensitivitetsanalysens ændringer på effekter. I kontrast til de to øvrige studier af Hay og Robins (26) henholdsvis Alkins og O'Malley (27) har Gildea m.fl. indarbejdet QOL og beregnet grænseomkostninger for livstidsbehandling med erstatningsterapi (ICER) (8). Imidlertid er der ingen af studier-



ne, som har inkorporeret omkostninger ved bivirkninger. Denne undladelse kan resultere i, at behandlingsomkostningerne er underestimerede.

Det bør endvidere påpeges, at ingen af de tre CEA'er har anlagt et samfundsøkonomisk perspektiv, hvilket betyder, at der ikke er beregnet produktionstab. Herudover er der foretaget en meget snæver beregning af de direkte omkostninger i to af CEA'erne: I studiet af Alkins og O'Malley indgår der således kun udgifter til medicin, intravenøs behandling og behandling af bivirkninger (27), mens der alene er medtaget udgifter til medicin og intravenøs behandling i Hay og Robins' studie (26). Denne meget snævre afgrænsning gør resultaterne uanvendelige for beslutningstagere, der anlægger et samfundsmæssigt perspektiv.

## 4. CADTH-rapporten i et dansk perspektiv

### 4.1 Aktuel dansk praksis

I Danmark er to patienter i behandling med Prolastin, som er det eneste præparat, der er godkendt af myndighederne i Danmark. Den ene af patienterne behandles nu i hospitalsregi, og den anden behandles i speciallægepraksis. Lægemiddelstyrelsen har tidligere givet dispensation til, at disse to patienter kunne behandles i speciallægepraksis på trods af den fastsatte udleveringsgruppe som hospitalsforbeholdt efter godkendelsen af Prolastin®. Yderligere dispensation kan ifølge Lægemiddelstyrelsen ikke forventes imødekommet.

### 4.2 Rapportens konklusioner ift. en dansk sammenhæng

#### *Kliniske aspekter*

Der er behov for yderligere undersøgelser for at vurdere erstatningsterapiens kliniske effektivitet og omkostningseffektivitet. Randomiserede undersøgelser vil formentlig være vanskelige at gennemføre på grund af den lave sygdomsforekomst. Desuden er meget lang observationstid nødvendig på grund af den langsomme sygdomsprogression. Nationale patientregistre kan vise sig værdifulde for at samle data fra daglig klinisk praksis.

Der er i dag registreret cirka 500 personer med ATT-mangel i det danske patientregister. Langt fra alle personer i Danmark med ATT-mangel er diagnostiseret, hvorfor registertallet formentlig er for lavt. Det vurderes, at der er cirka 500 patienter med KOL og alfa-1 antitrypsin-mangel i Danmark. Heraf vil nogle ikke være interesserede i erstatningsbehandling af forskellige årsager, herunder få aktuelle symptomer og det tidskrævende ved at skulle have ugentlige intravenøse indsprøjtninger.

Lægemiddelstyrelsen har vurderet, at der vil være mellem 100 og 300 patienter i Danmark, som vil være interesserede i at få denne erstatningsbehandling (7). Dansk Lungemedicinsk Selskab anser, at der er cirka 150 personer med KOL og ATT-mangel, som kunne være kandidater til erstatningsbehandlingen med de indikationer, der er anbefalet af ERS/ATS (dvs. ikke-ryger > 6 måneder, ATT-mangel og nedsat lungefunktion af obstruktiv type).

I maj 2006 fik firmaet Talecris godkendelse af Lægemiddelstyrelsen til at markedsføre stoffet Prolastin i Danmark via den gensidige anerkendelsesprocedure i EU. Tyskland blev udvalgt som referenceland. Det er besluttet, at brugen af stoffet er begrænset til sygehuse for at protokollere behandlingen ved lungemedicinske specialafdelinger. Lungemedicinsk afdeling på KAS Gentofte har den nationale koordinerende funktion i forhold til substitutionsbehandling. Udgiften til behandlingen hviler på hospitalsafdelingerne, og den årlige medicinudgift er cirka 800.000 – 1.000.000 kroner, se nedenstående.

#### *Økonomiske aspekter*

Det er ikke muligt på det foreliggende grundlag at overføre de amerikanske omkostningsbestemmelser til danske forhold. De tre omkostningseffektanalyser har anvendt meget varierende niveauer for den årlige omkostning ved behandling med Prolastin, og der er opstillet en del antagelser (8, 26, 27). Af hensyn til forståelsen af, hvilke implikationer studierne har i forhold til en dansk kontekst, er der for hvert af de tre omkostningseffektanalyser foretaget en summering i nærværende rapport's bilag 5 og 6, hvor

der er medtaget forhold af betydning for vurderingen af resultaternes overførbare til danske forhold.

#### *Årlige omkostninger*

På baggrund af nuværende danske priser kan det imidlertid forventes, at de årlige medicinomkostninger ved erstatningsbehandling med Prolastin vil beløbe sig til cirka 780.000 – 975.000 kr. for behandling af én patient. I dette estimat indgår alene medicinudgifterne. Beregningerne er baseret på en udgift på 3.713,45 kr. per pakning med 1.000 mg Prolastin<sup>7</sup> og en dosering på 60 mg/kg/uge. Den lave udgift er beregnet for patienter, som vejer 50-66,7 kg., mens den højere udgift omfatter patienter, som vejer 66,8 – 83,3 kg. Prisforskellen relaterer til, om der er behov for fire eller fem pakninger per infusion. Ved behov for infusion af seks pakninger ugentligt vil de årlige omkostninger være højere.

I henhold til de danske retningslinjer for samfundsøkonomiske analyser af lægemidler bør alle effekter og omkostninger (det vil sige ikke blot medicinudgifterne) indgå (32). I et dansk studie fra juni 2004 er der beregnet gennemsnitlige årlige omkostninger for patienter med KOL. En gennemsnitlig KOL-patient koster cirka 50.000 kr. (2002-priser) i det danske sundhedsvæsen. Heri er inkluderet omkostninger ved sygehusindlæggelser, ambulante behandling eller kontrol på sygehus samt kontakt til almen praksis (33). Når de gennemsnitlige sundhedsomkostninger for patienter med KOL sammenlignes med den øvrige befolkning (under hensyntagen til køn og alder), fås der en årlig omkostning på 33.000 kr. (2001-pris)<sup>8</sup>, som kan tilskrives KOL.

I hvilket omfang de gennemsnitlige omkostninger, der kan tilskrives KOL, eventuelt vil kunne reduceres ved erstatningsbehandling med Prolastin, kan ikke vurderes på grundlag af de tre omkostningseffektstudier (8, 26, 27).

#### *Overlevelse*

Hvor det er yderst vanskeligt at overføre omkostningsbestemmelserne ved erstatningsbehandling på danske forhold, er der større sandsynlighed for, at eventuelle vundne leveår henholdsvis eventuelle vundne kvalitetsjusterede leveår også er gældende i Danmark. Der må imidlertid altid tages forbehold over for sådanne antagelser, idet der kan være mange forhold, som kan øve en anderledes indflydelse, når de forekommer i et andet land. I øvrigt må det også i denne sammenhæng bemærkes, at erstatningsbehandling ikke har vist en behandlingsmæssig fordel sammenlignet med sædvanlig behandling i RCT, se tidligere omtale.

#### *Meromkostninger per kvalitetsjusteret leveår*

Hvis det, til trods for at der ikke er fundet effekt ved erstatningsbehandling i RCT, alligevel antages, at den effekt, der er fundet i studiet af Gildea m.fl. i form af vundne kvalitetsjusterede leveår, kan overføres til danske forhold og under antagelse af, at patienter, der modtager erstatningsbehandling med Prolastin i gennemsnit kan vinde 9 leveår (8), kan der estimeres danske meromkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår. Nutidsværdien ved livstidsbehandling med Prolastin er på de anførte betingelser estimeret til 1.95 mio. kr. – 2.44 mio. kr. per kvalitetsjusteret leveår ved en årlig diskontering på 3 % sammenlignet med ikke at få erstatningsbehandling. Det skal dog påpeges, at disse omkostninger alene omfatter medicinudgifterne. Der er således ikke indregnet omkostninger ved infusion og andre medicinske omkostninger til behandling af KOL.

7 Lægemiddelstyrelsen; prisperiode 03.12.2007-18.12.2007.

8 De forventede årlige medicinomkostninger i Danmark på 780.000 – 975.000 kr. per person.

### *Etiske aspekter*

Emfysem er en degeneration af lungevævet, hvor der ikke eksisterer en behandling, som kan reetablere lungefunktionen. Der er et stort ønske blandt alle om at kunne afhjælpe den invaliderende tilstand, og alle tiltag med en mulig gunstig effekt er yderst velkomne. Det er derfor et etisk problem at afvise en erstatningsbehandling, som teoretisk kan have indflydelse på prognosen hos en defineret gruppe patienter. Anlægges et pligtetisk perspektiv kan ønsket om at kunne give en behandling i sig selv være et motiv for i det mindste at gøre noget. Denne holdning er selvfølgelig ikke rationel, og udover en teoretisk opfattelse af mulige bedringer, er det for praktiske formål nødvendigt at vurdere evidensgrundlaget for erstatningsbehandling med  $\alpha$ 1-AT<sup>T</sup> som for enhver anden behandling.

## 5 Konklusion

Erstatningsbehandling har ikke vist en behandlingsmæssig fordel sammenlignet med sædvanlig behandling i RCT. I ikke-randomiserede undersøgelser er behandling med  $\alpha$ 1-ATT-infusion associeret med virkninger, som tyder på en behandlingsmæssig gevinst hos patienter med svær ATT-mangel og moderat luftvejsobstruktion. Fordelene inkluderer en langsommere progression af lungefunktionstab, nedsat forekomst af øvre luftvejsinfektioner og forlænget overlevelse. Alvorlige bivirkninger ved behandlingen forekom hos cirka 1 % af patienterne. Der har ikke været dødsfald eller overførsel af infektioner forbundet med erstatningsbehandlingen. Der er ikke baggrundsdata til at kunne foretage en vurdering af effekten af erstatningsbehandling på forbedret livskvalitet, færre begrænsninger i aktivitet, nedsættelse af behov for iltbehandling eller behovsmedicin eller andre helbredsmaal.

Der blev ikke fundet studier, der har undersøgt  $\alpha$ 1-ATTs effektivitet hos patienter med ATT-mangel uden lungefunktionspåvirkning. Om erstatningsbehandling har virkninger hos denne patientgruppe kan derfor ikke besvares i dag. Dette skyldes, at erstatningsbehandling ikke har en indikation for patienter uden nedsat lungefunktion.

På basis af de økonomiske studier er det ikke muligt på det foreliggende grundlag at overføre de amerikanske studiers omkostningsbestemmelser til danske forhold. De estimerede vundne leveår henholdsvis kvalitetsjusterede leveår må vurderes med forsigtighed. De kan med yderste forsigtighed overføres til danske forhold, hvis der ønskes en indikation af et estimat for danske inkrementelle omkostninger (alene omfattende medicinudgifter) ved en strategi med livstidsbehandling med Prolastin versus ingen behandling med Prolastin.

Der er tilslutning til CADTH-rapportgruppens vurdering af, at der er behov for yderligere evaluering af erstatningsbehandling mht. økonomisk effektivitet.

Der er kun publiceret ét mindre randomiseret studie omhandlende erstatningsbehandling med  $\alpha$ 1-ATT. Dette studie kunne ikke dokumentere en signifikant effekt af behandlingen. De eksisterende kohortestudier, som kan vise en vis effekt, må tolkes med forsigtighed på grund af risiko for bias med baggrund i forskelle mellem de grupper, som blev sammenlignet i de pågældende studier. Der er ikke evidens for at tilbyde substitutionsbehandling med  $\alpha$ 1-ATT, før der forligger god og sikker dokumentation for effekt af behandlingen. Når resultater fra nye undersøgelser foreligger, må vurderingen om behandlingstilbud løbende tages op til revision.

## Referencer

1. Chen S, Farahati F, Marciniuk D, Mayers I, Boudreau R, Keating T. Human  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor for patients with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency [Technology report no 74]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
2. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, et al. State of the art compendium: Canadian Thoracic Society recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004;11 Suppl B:7-59B.
3. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. Alpha1-antitrypsin deficiency: A position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J* 2001;8:81-8.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:818-900.
5. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guideline 12. 2004.
6. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Retningslinier for erstatningsbehandling af patienter med alfa-1 antitrypsin mangel. [www.lungemedicin.dk/guidelines/erstatningsbehandling-af-patienter-med-alfa-1-antitrypsin-mangel](http://www.lungemedicin.dk/guidelines/erstatningsbehandling-af-patienter-med-alfa-1-antitrypsin-mangel).
7. [www.folketinget.dk/samling/20061/almdel/SUU/spm/420/svar/ende-ligt/20070509/373212.HTM](http://www.folketinget.dk/samling/20061/almdel/SUU/spm/420/svar/ende-ligt/20070509/373212.HTM)
8. Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, Stoller JK. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1387-92.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
10. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: Defending against deciphery. *Lancet* 2002;359:614-8.
11. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Health Research Institute; 1999.
12. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma  $\alpha$ 1-antitrypsin, Respitin. *Chest* 2002;122:66-74.
13. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of  $\alpha$ 1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1468-72.

14. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does  $\alpha$ 1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J* 1997;10:2260-3.
15. Chapman KR, Bradi AC, Paterson D, Navickis RJ, Wilkes MM. Slower lung function decline during augmentation therapy in patients with alpha1-antitrypsin deficiency: Results from the Canadian AIR registry [poster]. *ATS 2005*; 2005 May 20-25; San Diego (CA). Poster no 210.
16. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: A new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000;118:1480-5.
17. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:49-59.
18. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with  $\alpha$ 1-antitrypsin: Patterns of use and adverse events. *Chest* 2003;123:1425-34.
19. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1494-8.
20. Kropp J, Wencker M, Hotze A, Banik N, Hubner GE, Wunderlich G. Inhalation of alpha1-protease inhibitor: Toward a new therapeutic concept of alpha1-protease inhibitor deficiency? *J Nucl Med* 2001;42:744-51.
21. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human  $\alpha$ 1-antitrypsin. *Eur Respir J* 1998;11:428-33.
22. Barker AF, Iwata-Morgan I, Oveson L, Roussel R. Pharmacokinetic study of alpha1-antitrypsin infusion in alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997;112:607-13.
23. Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmann G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency: three-year follow-up. *Respiration* 1997;64:10-5.
24. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with  $\alpha$ 1-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV  $\alpha$ 1-protease inhibitor. *Chest* 2001;119:737-44.
25. Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist AS. Replacement therapy for hereditary alpha1-antitrypsin deficiency: A program for long-term administration. *Chest* 1994;105:1406-10.
26. Hay JW, Robin ED. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Public Health* 1991;81:427-33.

27. Alkins SA, O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency? A critical review and cost-effectiveness analysis. *Chest* 2000;1178:75-80.
28. Mullins CD, Huang X, Merchant S, Stoller JK. The direct medical costs of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2001;119:745-52.
29. Mullins CD, Wang J, Stoller JK. Major components of the direct medical costs of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2003;124:826-31.
30. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1-antitrypsin deficiency: A meta-analysis of randomized and non-randomized clinical studies [abstract]. *Eur Respir J* 2005; 26(Suppl. 49):288s.
31. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:154-66.
32. Alban A, Keiding H, Sogaard J. Rapport om retningslinier for sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler. København: Sundhedsministeriet; 1998.
33. Bilde L, Svenning A. Omkostninger ved behandling af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). København: DSI; 2004.
34. Strauss MJ, Conrad D, LoGerfo JP, Hudson LD, Bergner M. Cost and outcome of care for patients with chronic obstructive lung disease. Analysis by physician specialty. *Med.Care* 1986;24:915-24.
35. Bergner M, Hudson LD, Conrad DA, Patmont CM, McDonald GJ, Perrin EB et al. The cost and efficacy of home care for patients with chronic lung disease. *Med.Care* 1988;26:566-79.
36. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, *Pi Z. Acta Med.Scand.* 1978;204:345-51.
37. Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000;118:1278-85.



# Bilag 1. Oversigt over den randomiserede kontrollerede undersøgelse

**Studie:** Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of  $\alpha$ 1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1468-72.

**Design:** Randomiseret, kontrolleret undersøgelse.

**Kvalitet:** Vurderet til en Jadad score på 4 af 5 mulige. Blindingsprocedurer er uklare.

**Karakteristik af deltagere:** 26 danske og 30 hollandske ex-rygere med moderat til svært emfysem. Gennemsnitsalderen var  $50,4 \pm 1,64$  år for de danske patienter og  $45,1 \pm 1,17$  for de hollandske patienter; FEV-1 var  $1,570/\text{ml}$  ( $49,4 \pm 2,75$  % af forventet normalværdi) for danske patienter,  $1,660/\text{ml}$  ( $47,1 \pm 2,58$  % af forventet) for hollandske patienter; 14 mænd og 12 kvinder i Danmark, 20 mænd og 10 kvinder i Holland; 2 dropouts (begge i Holland, genoptog rygning); patienterne var identificeret fra AAT registre.

**Intervention og kontrolbehandling:** Behandling med  $\alpha$ 1-ATT-infusion hver 4. uge, 250 mg/kg; kontrolbehandling = albumin infusion hver 4. uge, 625 mg/kg; behandlingens varighed  $\geq 3$  år.

**Mål og resultater:** Patientadministreret hjemmemonitorering af spirometri; årligt tab af FEV-1 (ml/år, gennemsnit $\pm$ SE): aktiv behandling =  $26,5 \pm 15,1$ ; kontrol =  $25,2 \pm 22,0$ ;  $p=0,96$ ; tab af FEV-1 målt i lungefunktionslaboratoriet (ml/år, gennemsnit $\pm$ SE): aktiv behandling =  $78,9 \pm 12,0$ ; kontrol =  $59,1 \pm 11,9$ ;  $p=0,25$ ; 15ende percentil af lungedensitet fordeling i hele lungen bestemt med CT skanning (g/L): aktiv behandling =  $-1,50 \pm 0,41$ ; kontrol =  $-2,57 \pm 0,41$ ;  $p=0,07$ ; gennemsnitlige serum AAT koncentration 28 dage efter sidste infusion ( $\mu\text{M}$ ): aktiv behandling =  $8,8$ ; kontrol =  $6,2$ ;  $p<0,001$ .

**Støtte:** Ikke økonomisk støttet af lægemiddelindustri.

## Bilag 2. Oversigt over de fire kontrollerede retrospektive kohorteundersøgelser

**Studie:** Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does  $\alpha$ 1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J* 1997;10:2260-3.

**Design:** Retrospektiv kohorteundersøgelse.

**Kvalitet:** Vurderet efter NOS skala: *Selektion* 3 af 4 mulige. *Sammenlignelighed* 2 af 2 mulige. *Vurderingsparametre* 1 af 3 mulige.

**Karakteristik af deltagere:** Behandlede =198 tyske patienter, gennemsnitsalder  $46\pm 8$  år, 142 mænd, 56 kvinder, ex-rygere (rygeophør i  $\geq 3$  måneder); initial FEV-1 (% forventet)  $37\pm 14$  % (patienter fra Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen, WATL database); ikke-behandlede =97 danske patienter, gennemsnitsalder  $45\pm 10$  år, 55 mænd, 42 kvinder, ex-rygere (rygeophør i  $\geq 3$  måneder), initial FEV-1 (% forventet)  $42\pm 10$  % (patienter fra det danske alfa-1 Antitrypsin mangel Register).

**Intervention og kontrolpopulation:** Behandling = ugentlig Prolastin, 60 mg/kg, Varighed i  $\geq 1$  år, Opfølgning i  $3,2\pm 1,6$  år; ikke-behandlede = opfølgning i  $5,8\pm 3,4$  år.

**Mål og resultater:** Fald i FEV-1 (ml/år, gennemsnit  $\pm$  SD) blandt tyske patienter  $53,0\pm 37,6$ ,  $24,2\pm 23,6$  for patienter med FEV-1 (% forventet)  $< 30$  % ved inklusion,  $61,8\pm 25,3$  for FEV-1 (% forventet) mellem 30 % og 65 %,  $162,0\pm 28,7$  for FEV-1 (% forventet)  $> 65$  % ved inklusion; blandt danske patienter  $74,5\pm 59,6$  for alle,  $p=0,02$ ;  $30,9\pm 36,3$  for patienter med FEV-1 (% forventet)  $< 30$  % ved inklusion,  $p=0,6$ ;  $82,8\pm 49,3$  for FEV-1 (% forventet) mellem 30 % og 65 %,  $p=0,04$ ;  $140,0\pm 83,2$  for FEV-1 (% forventet)  $> 65$  % ved inklusion,  $p=0,7$ .

**Støtte:** Bayer AG.

**Studie:** Chapman KR, Bradi AC, Paterson D, Navickis RJ, Wilkes MM. Slower lung function decline during augmentation therapy in patients with alpha1-antitrypsin deficiency: results from the Canadian AIR registry [poster]. ATS 2005; 2005 May 20-25; San Diego (CA). Poster no 210.

**Design:** Retrospektiv kohorteundersøgelse.

**Kvalitet:** Vurderet efter NOS skala.: *Selektion* 3 af 4 mulige. *Sammenlignelighed* 2 af 2 mulige. *Vurderingsparametre* 2 af 3 mulige.

**Karakteristik af deltagere.** 63 patienter, 67 % mænd, 33 %, kvinder. FEV-1 (% forventet)  $\geq 50$  % = 28 %, FEV-1 (% forventet) fra 30 % til 49 % = 48 %, FEV-1 (% forventet)  $< 30$  % = 24 %; behandlede = 21. Patient gennemsnitsalder  $50,1\pm 10,1$  år; parrede kontrolpatienter (for alder, køn og rygning) = 42 patienter, gennemsnitsalder  $49,3\pm 11,5$  år, FEV-1 (% forventet)  $\geq 50$  % = 41 %, FEV-1 (% forventet) fra 30 % til

49 % = 33 %, FEV-1 (% forventet) <30 % = 26 % (patienter fra det canadiske AIR Register).

**Intervention og kontrolpopulation:** Dosering ikke beskrevet. Behandlingsvarighed = 4,4 år, Median observationstid var 5,6 år.

**Mål og resultater:** Fald i FEV-1 (ml/år, 95 % CI), behandlede = 29,9, kontrolgruppe = 63,6 (40,3 til 86,9), forskel = 33,7 (6,2 to 61,3), p=0,019

**Støtte:** Ikke økonomisk støttet af lægemiddelindustri.

**Studie:** Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. Chest 2000;118(5):1480-5.

**Design:** Retrospektiv kohorteundersøgelse (Patienterne blev rekrutteret og fulgt via internettet).

**Kvalitet:** Vurderet efter NOS skala: *Selektion* 3 af 4 mulige. *Sammenlignelighed* 0 af 2 mulige. *Vurderingsparametre* 1 af 3 mulige.

**Karakteristik af deltagere:** Behandlede = 96 patienter der fik Prolastin, 50 mænd (alle ex-rygere, medianalder 50 år), 46 kvinder (43 ex-rygere, 3 ikke-rygere, medianalder 53 år), 89 patienter indgik i dataanalysen; kontrolgruppe 47 patienter, 12 ikke-rygere, 24 mænd (medianalder 55 år), 23 kvinder (medianalder 45 år); signifikant forskel mellem antallet af ikke-rygere i de to grupper.

**Intervention og kontrolpopulation:** Forskellig doseringsfrekvens. Den totale prolastindosis var blevet justeret til at være svarende til 60 mg/kg givet som en ugentlig dosis.

**Mål og resultater:** Antallet af lungeinfektioner per år: Signifikant forskel fundet mellem antallet før behandling og under behandling p≤0,001; signifikant forskel fundet mellem behandlede (efter behandlingen) og kontrolgruppen, p≤0,001; ingen signifikant forskel fundet mellem behandlede (før behandlingen) og kontrolgruppen.

**Støtte:** ikke angivet.

**Studie:** Survival and FEV-1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:49-59.

**Design:** Retrospektiv kohorteundersøgelse.

**Kvalitet:** Vurderet efter NOS skala: *Selektion* 4 af 4 mulige. *Sammenlignelighed* 2 af 2 mulige. *Vurderingsparametre* 3 af 3 mulige.

**Karakteristik af deltagere:** Total antal patienter = 1.129, 1.048 patienter indgik i en overlevelsesanalyse, 927 patienter indgik i en analyse for fald i FEV-1; 30 % blev

aldrig, 42 % hele tiden, og 28 % blev noget af tiden behandlet med Prolastin; gennemsnitsalder  $46 \pm 11$  år, 55 % mænd, 71 % ex-rygere, 21.4 % ikke-rygere, 8.1 % aktive rygere, basis FEV-1(% forventet)  $49 \pm 30$  %, basis FEV-1 1,748 ml; 202 patienter ekskluderet med færre end to FEV-1 bestemmelser, denne gruppe havde mere svær luftvejsobstruktion. Patienterne rekrutteret fra NHLBI-registeret.

**Intervention og kontrolpopulation:** Doseringsfrekvensen varierede (inter- og intravariation); Gennemsnitlig længde af opfølgningen (inkluderede alene overlevende) var  $57 \pm 17$  måneder.

Mål og resultater: Mortalitet blandt alle patienter der modtog Prolastin, sammenlignet med de der ikke modtog Prolastin (korrigeret for køn og andre signifikante prædiktorer)  $RR=0,64$ ,  $p=0,02$ ; for patienter med initial FEV-1 (% forventet) fra 35 % til 49 %, var mortaliteten lavere for patienter der somme tider eller altid modtog Prolastin, sammenlignet med de der aldrig modtog Prolastin  $RR=0,21$ ,  $p \leq 0,001$ ; For patienter med initial FEV-1 (% forventet)  $\geq 50$  % eller  $< 35$  %, fandtes ingen signifikant forskel mellem grupperne  $RR=0,75$ ,  $p=0,64$ ; Fald i FEV-1 blandt alle patienter, der modtog Prolastin, var ikke signifikant forskellig fra de, der ikke modtog Prolastin, gennemsnitlig forskel 4 ml/year,  $p=0,40$ ; gennemsnitlig FEV-1 (% forventet) fra 35 % til 49 %, langsommere faldhastighed blandt patienter der modtog Prolastin, sammenlignet med de, der ikke modtog Prolastin, gennemsnitlig forskel 27 ml/år,  $p=0,03$ .

**Støtte:** Ikke økonomisk støttet af lægemiddelindustri.

## Bilag 3. Oversigt over publicerede patientserier og undersøgelser hvor bivirkninger og alvorlige bivirkninger er rapporteret.

**Studie:** Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma  $\alpha$ 1-antitrypsin, Respitin. Chest 2002;122(1):66-74.

**Design:** Randomiseret, kontrolleret undersøgelse.

**Bivirkninger:** For en undersøgelsesperiode på 10 uger:  
3 patienter med bivirkninger blandt 14 patienter behandlet med Prolastin;  
5 patienter med bivirkninger blandt 14 patienter behandlet med Respitin;  
Ingen beskrivelse af bivirkningerne.

**Alvorlige bivirkninger:** 0 blandt 14 patienter behandlet med Prolastin.

**Studie:** Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of  $\alpha$ 1-antitrypsin augmentation therapy. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(5):1468-72.

**Design:** Randomiseret, kontrolleret undersøgelse.

**Bivirkninger:** For en undersøgelsesperiode på 3 til 5 år.  
0 patienter med bivirkninger blandt 26 patienter i aktiv behandling;  
0 patienter med bivirkninger blandt 30 patienter behandlet med placebo.

**Alvorlige bivirkninger:** 0 rapporteret.

**Studie:** Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. Chest 2000;118(5):1480-5.

**Design:** Kohorteundersøgelse.

**Bivirkninger:** For en undersøgelsesperiode på 1 til 10 år.  
0 patienter med bivirkninger blandt 89 patienter i aktiv behandling;  
0 patienter med bivirkninger blandt 47 patienter uden aktiv behandling.

**Alvorlige bivirkninger:** 1 patient med alvorlig bivirkning blandt 89 patienter i aktiv behandling; 2 patienter med alvorlig bivirkning blandt 47 patienter uden aktiv behandling, alle reaktionerne var allergiske.

**Studie:** Kropp J, Wencker M, Hotze A, Banik N, Hubner GE, Wunderlich G. Inhalation of [123I] alpha1-protease inhibitor: toward a new therapeutic concept of alpha1-protease inhibitor deficiency? J Nucl Med 2001;42(5):744-51.

**Design:** Patientsserie.

**Bivirkninger:** For en undersøgelsesperiode på 24 timer. 4 patienter med bivirkninger blandt 18 patienter (15 patienter i intravenøs aktiv behandling og 3 i inhaleret aktiv behandling; hovedpine (n=1); øget hoste (n=1); irritation i halsen (n=1); ondt i halsen (n=1).

**Alvorlige bivirkninger:** Ingen rapporteret.

**Studie:** Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human  $\alpha$ 1-antitrypsin. Eur Respir J 1998;11(2):428-33.

**Design:** Patientsserie.

**Bivirkninger:** For en undersøgelsesperiode på 1 til 6 år. 65 af 443 patienter havde i alt 124 bivirkninger i form af feber og kulderystelser, urticaria, kvalme og opkastning, træthed, åndenød. 3 patienter ophørte behandlingen pga. bivirkninger.

**Alvorlige bivirkninger:** 5 patienter med alvorlige bivirkninger blandt 443 patienter; anafylaktisk reaktion (n=4); forværring af kronisk hjerteinsufficiens og respirationssvigt (n=1); 59 dødsfald blandt 443 patienter pga. tilgrundliggende lungesygdom.

**Studie:** Barker AF, Iwata-Morgan I, Oveson L, Roussel R. Pharmacokinetic study of alpha1-antitrypsin infusion in alpha1-antitrypsin deficiency. Chest 1997;112(3):607-13.

**Design:** Patientsserie.

**Bivirkninger:** For en undersøgelsesperiode på 20 uger. 21 af 23 patienter havde i alt 31 bivirkninger i form af respiratoriske problemer (11 bivirkninger); hovedpine (10 bivirkninger); træthed (9 bivirkninger); trykken i brystet, muskelømhed, ledsmerter og øget kortåndethed ved hver infusion (1 patient).

**Alvorlige bivirkninger:** 0 patienter med alvorlige bivirkninger blandt 23 patienter; 1 dødsfald blandt 23 patienter forårsaget af akut bronkopneumoni.

**Studie:** Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmann G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency: Three-year follow-up. Respiration 1997;64(1):10-5.

**Design:** Patientsserie.

**Bivirkninger:** For en undersøgelsesperiode på 3 år. 1 patienter med bivirkninger blandt 20 patienter; let feber og hududslæt (n=1).

**Alvorlige bivirkninger:** 0 patienter med alvorlige bivirkninger blandt 20 patienter; 1 dødsfald blandt 20 patienter (dødsårsagen ikke opgivet).

**Studie:** Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentationtherapy with  $\alpha$ 1-antitrypsin: Patterns of use and adverse events. Chest 2003;123(5):1425-34.

**Design:** Patientserie.

**Bivirkninger:** For en undersøgelsesperiode på 3,5 til 7 år. 174 af 747 patienter havde i alt 720 bivirkninger i form af hovedpine, svimmelhed, kvalme; 3 patienter med behandlingsophør pga. bivirkninger.

**Alvorlige bivirkninger:** 63 patienter med alvorlige bivirkninger blandt 747 patienter i form af åndenød og kortåndethed; pibende vejrtrækning; hypotension.

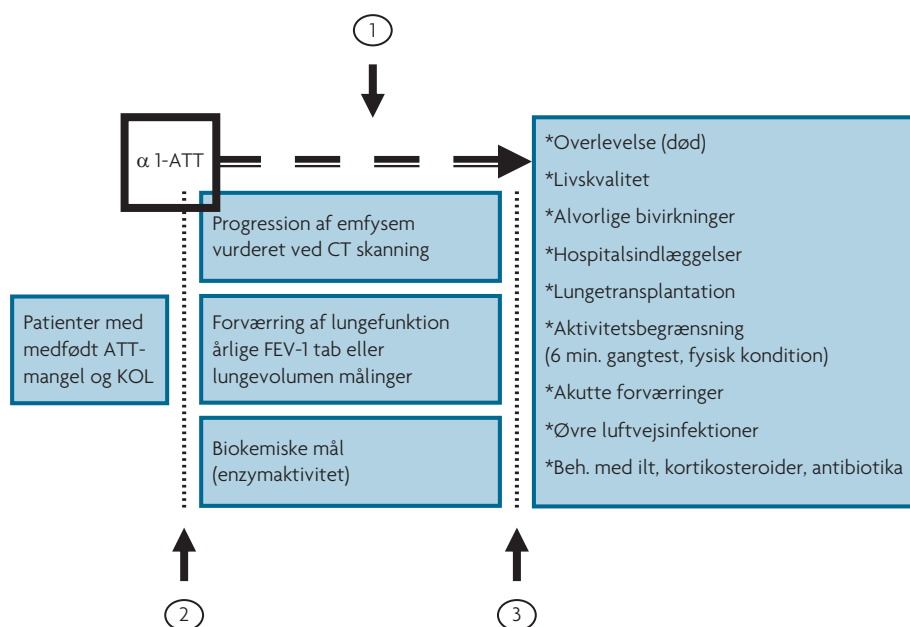
**Studie:** Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist AS. Replacement therapy for hereditary alpha1-antitrypsin deficiency: A program for long-term administration. Chest 1994;105(5):1406-10.

**Design:** Patientserie.

**Bivirkninger:** For en undersøgelsesperiode på 12 til 48 måneder. 4 af 14 patienter havde i alt 10 bivirkninger i form af rygsmerter (2 bivirkninger); hovedpine (4 bivirkninger); øget kortåndethed (4 bivirkninger).

**Alvorlige bivirkninger:** 2 af 14 patienter havde alvorlige bivirkninger. Hospitalsindlæggelse pga. hypotension og respirationssvigt (n=1); ukendt årsag (n=1); 1 dødsfald blandt 14 patienter pga. respiratorisk insufficiens.

## Bilag 4 Skematisk fremstilling af analyse-rammerne for erstatningsbehandling med $\alpha$ 1-ATT



1. Helbredseffekt mål som kan være associeret med erstatningsbehandling med  $\alpha$ 1-ATT til patienter med KOL og ATT-mangel: Nedsat mortalitet og sygelighed, nedsættelse af hospitalsbehandlinger, nedsat behov for lungetransplantationer, forbedret lungefunktion, nedsat antal akutte forværringer, nedsat antal luftvejsinfektioner, nedsat behov for brug af kortikosteroider, antibiotika og ilt, forbedret livskvalitet.

2. Indirekte effektmål som kan være associeret med erstatningsbehandling med  $\alpha$ 1-ATT til patienter med KOL og ATT-mangel: Kvantitativ CT skanning af lungerne, spirometri, lungevolumina, biokemiske analyser af s-ATT.

3. Bivirkninger som kan være associeret med erstatningsbehandling med  $\alpha$ 1-ATT til patienter med KOL og ATT-mangel: Overførte infektionssygdomme med infusion af blodprodukt, lokale og systemisk allergiske reaktioner.



## Bilag 5 Oversigt over de fem studier, der vurderer de økonomiske forhold ved erstatningsbehandling med $\alpha$ 1-ATT

**Studie:** Hay JW, Robin ED. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. Am J Public Health 1991; 81: 427-33.

**Årlige omkostninger:** I det tidligste af omkostningseffektstudierne antog Hay og Robin (26), at de gennemsnitlige årlige omkostninger ved erstatningsbehandling (Prolastin) var US\$30.000 (1990-pris)<sup>7</sup>. I denne pris er inkluderet medicinudgifter på \$20.000 for intravenøs behandling af patienter på 64 kg (60 mg/kg/uge), monitorering ved læge, intravenøs infusion og behandling af bivirkninger.

Øvrige gennemsnitlige årlige sundhedsmkostninger på US\$12.000 – US\$16.000 (1990-priser) er baseret på to studier, som har beregnet medicinske omkostninger (medical care costs) for patienter med kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL) (34, 35).

Nutidsværdien ved medicinsk livstidsbehandling af KOL er i studiet beregnet med en antagelse om en median overlevelse på otte år. Nutidsværdien for livstids-erstatningsbehandling er beregnet under antagelse af forskellige procentvise reduktioner af dødeligheden.

**Overlevelse:** Overlevelseregningerne er baseret på et svensk studie omfattende 246 patienter med homozygot (PiZ) ATT-mangel (36). Ændringer i overlevelse er beregnet ved at justere den alders-, køns- og rygestatusspecifikke 5-års dødsrate for personer med PiZ med ratioen mellem den alders- og kønsspecifikke populationsdødsrate i USA og den svenske dødsrate for en population uden PiZ.

**Omkostninger per vundet leveår:** Der er beregnet omkostninger per vundet leveår (costs per life year saved (CLYS)) for patienter med homozoyt (PiZ) ATT-mangel og KOL<sup>10</sup>.

Nettoomkostningerne omfatter nutidsværdien ved livstids-erstatningsbehandling samt omkostninger ved behandling af bivirkninger fratrukket besparelserne ved behandlingsomkostningerne til KOL som følge af mindsket sandsynlighed for sygdom. Den forøgede overlevelse som følge af interventionen er beregnet som den gennemsnitlige forventede restlevetid samt en andel af den reducerede sygelighed.

Beregningerne er baseret på hypotetiske behandlingseffekter i form af forskellige procentvise reduktioner af dødeligheden. Ved en antagelse om, at erstatningsterapien Prolastin kan reducere dødeligheden med 70 %, beløber omkostningerne per vundet leveår sig til US\$28.000 – US\$72.000 (1990-priser)<sup>11</sup> ved 5 % årlig diskontering af kostninger og effekter<sup>12</sup> afhængig af alder, køn og rygestatus<sup>13</sup>. Ved en antaget reduktion af dødeligheden på 30 % ved erstatningsbehandling for en 40-årig er omkostningerne per vundet leveår US\$50.000 – US\$128.000 (1990-priser).

9 Svarende til US\$43.350 i 2004-priser

10 CLYS er beregnet som  $CLYS = \Delta C / \Delta Y$ .

11 Ved en antagelse om otte års median overlevelse efter diagnosticering af KOL, US\$30.000 i årlige omkostninger ved erstatningsbehandling, US\$14.647 i årlige medicinske omkostninger ved KOL og en arbitrær antagelse om at vægte "sygedage" med 75 % af sygdomsfrie dage.

12 Når omkostninger og effekter diskonteres betyder det, at der tages hensyn til, at værdien af omkostninger og effekter vurderes forskelligt, alt efter hvornår de falder. Med en årlig diskonteringsrate på 5 % nedskrives fremtidige omkostninger og effekter således hurtigere end ved en årlig diskonteringsrate på 3 %.

13 Når omkostningerne i nogle tilfælde er under de gennemsnitlige omkostninger ved ATT-behandling kan det ifølge artiklens forfattere forklares med stor overdødelighed blandt rygere med PiZ.

Hvis effekten på dødeligheden er lavere end 30 %, anfører Hay og Robin, at erstatningsbehandling for patienter med ATT-mangel ikke er omkostningseffektiv sammenlignet med andre medicinske behandlinger (i USA).

**Diskussion af studiet:** Rapportforfatterne fremfører følgende forhold:

- Der blev anvendt effekter (efficacy) fra et svensk studie (36).
- Hay og Robin har benyttet en gennemsnitlig årlig omkostning ved erstatningsbehandling, som er lavere end i de to andre omkostningseffektanalyser (8, 27).
- Der er ikke anvendt forskellige værdier for omkostninger og livskvalitet (quality of life (QOL)) afhængig af sundhedsstatus.

**Studie:** Alkins SA, O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency? A critical review and cost-effectiveness analysis. Chest 2000; 1178: 75-80.

**Årlige omkostninger:** I det andet omkostningseffektstudie har Alkins og O'Malley beregnet de gennemsnitlige årlige omkostninger ved erstatningsbehandling med Prolastin til ca. US\$52.000 (1998-pris)<sup>13</sup> for patienter på 70 kg (27). Heri er alene inkluderet medicinudgifter på \$49.140.000 og en udgift på \$2.800 for intravenøs behandling (60 mg/kg/uge).

**Overlevelse:** Overlevelseregningerne er baseret på en nedadgående eksponentiel tilnærmelse af den forventede overlevelse (Declining Exponential Approximation of Life Expectancy (DEALE)). Denne metode antager, at der er en konstant baseline dødsrate, hvilket medfører, at restlevetiden antages at have en eksponentiel fordeling.

**Meromkostninger per vundet leveår:** Der er beregnet meromkostninger per vundet leveår (CLYS) for patienter med ATT-mangel og svær emfysem (for store lunger)<sup>14</sup>.

Beregningerne er baseret på hypotetiske behandlingseffekter i form af forskellige procentvise reduktioner af 5-års dødsraten. Ved en antagelse om, at erstatningsterapi kan reducere 5-års dødsraten med 55 %, beløber meromkostningerne per udiskonteret vundet leveår sig til US\$14.000. Ved en årlig diskontering på 7 % af omkostninger og effekt er meromkostningerne US\$15.000 per vundet leveår. Ved en antagelse om en reduktion af dødeligheden på 10 % henholdsvis 70 % er meromkostningerne per vundet leveår US\$153.000 henholdsvis US\$7.000 (1998-priser).

Hvis effekten på dødeligheden er lavere end 30 % anfører Alkins og O'Malley, at erstatningsbehandling for patienter med ATT-mangel ikke er omkostningseffektiv i sammenligning med andre medicinske behandlinger (i USA).

**Diskussion af studiet:** Rapportforfatterne fremfører følgende forhold:

- At anvendelsen af DEALE kan resultere i biased effektestimater, idet denne metode tilfører mere vægt til den underestimerede, tidlige overlevelse end til den overestimerede, sene overlevelse. Derved underestimeres den nye forventede overlevelse.
- Skønt Alkins og O'Malley har antaget, at erstatningsbehandlingen anvendes i 5 år bliver omkostningerne fordelt på hele den forventede øgede overlevelse på 18 år.

<sup>14</sup> Svarende til US\$60.28 i 2004-pris.

<sup>15</sup> FEV-1 < 50 % af forventet.

**Studie:** Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, Stoller JK. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1387-92.

I det seneste af omkostningseffektstudierne har Gildea m.fl. udført analyser, som adskiller sig fra de to tidligere studier (26, 27) på flere vigtige områder. Først og fremmest har forfatterne brugt en Markov Monte Carlo simuleringsmodel til fastsættelse af tre forskellige strategier: 1) Ingen behandling, 2) livslang behandling og 3) behandling indtil FEV-1 er < 35 %. Derudover indgår der fem stadier af sundhed i modellen baseret på varierende lungefunktion, og der er beregnet vundne kvalitetsjusterede leveår, som er et mere vidtfavnende mål end vundne leveår, når der skal beregnes omkostningseffekter.

På basis af deltagerne i NHLBI-registeret<sup>16</sup> er det antaget, at patienterne er 46 år ved indgang i modellen, har et FEV-1 < 49 % af forventet og er ikke-rygere. Derudover antages det, at alle patienter modtager sædvanlig behandling for KOL uanset brug af erstatningsbehandling.

**Årlige omkostninger:** Gildea m.fl. har beregnet de gennemsnitlige årlige omkostninger ved erstatningsbehandling med Prolastin til US\$54.765 (2001-pris)<sup>17</sup> for patienter på 70 kg (8). Heri er inkluderet medicinudgifter og intravenøs behandling (60 mg/kg/uge). Øvrige omkostninger til behandling af patienter med KOL og ATT-mangel er baseret på et studie, hvor omkostningerne er opgjort for tre sygdomsstadier (37)<sup>18</sup> og omfatter udgifter til anden medicin, iltbehandling, laboratorie- og diagnostiske test, besøg på skadestue og ambulatorium samt indlæggelser. Afhængig af stadie beløber de årlige omkostninger ved KOL sig til US\$1.966 – US\$12.647 (2001-pris).

**Overlevelse, lungefunktionsstadier og livskvalitet:** Estimater for udviklingen i lungefunktion og sygdomsspecifikke (for patienter med ATT-mangel) 5-års dødsrater er baseret på NHLBI-registeret. Herudover indgår dødsfald af anden grund i modellen beregnet på basis af en standard ”overlevelsestabel”.

Nyttevægte til brug for beregning af kvalitetsjusterede leveår er baseret på et prospektivt studie, hvor 14 eksperter i lungesygdomme har bestemt nyttevægte for hvert sundhedsstadium i modellen (for stadium 1 af KOL er nyttevægten 0,93 for stadium 2 henholdsvis 3 er nyttevægtene 0,75 og 0,26).

**Meromkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår:** ICER er ved 3 % diskontering af omkostninger og effekter US\$312.511 for livslang erstatningsbehandling og US\$207.841 for erstatningsbehandling indtil FEV-1 < 35 %, når der sammenlignes med patienter, som ikke får erstatningsbehandling. Af sensitivitetsanalyserne fremgår det, at ingen ændringer af de i modellen inkluderede antagelser minimerer ICER til mindre end US\$100.000 med mindre de årlige omkostninger til erstatningsbehandling med Prolastin reduceres til US\$14.000.

**Diskussion af studiet:** Rapportforfatterne fremfører følgende forhold:

- Hvor de to første omkostningseffektstudier er sensitive over for antagelser om effekter og behandlingsomkostninger (25, 26), er resultaterne i Gildea m.fl.’s studie ikke følsomme for antagelser om effekt.
- At Gildea m.fl. konkluderer, at erstatningsbehandling med Prolastin kun kan være omkostningseffektiv (ICER < US\$50.000 per vundet QALY) i sammenligning med

16 National Heart, Lung and Blood Institute

17 Svarende til US\$58.434 i 2004-pris.

18 Svarende til den samme inddeling af stadier for KOL, som anvendes af ”the American Thoracic Society”.

andre behandlinger, hvis de årlige omkostninger kan reduceres fra US\$54.765 til US\$4.900.

- Herudover bemærkes det, at det ved brug af Markov-modellen er nødvendigt at foretage visse antagelser, som ikke direkte baseres på empiriske data.

Det bør imidlertid bemærkes, at der ikke i det originale studie af Gildea m.fl. (27) er foretaget en egentlig præsentation af resultater af sensitivitetens ændringer på effekter.

**Studie:** Mullins CD, Huang X, Merchant S, Stoller JK. The direct medical costs of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2001; 119: 745-52. samt Mullins CD, Wang J, Stoller JK. Major components of the direct medical costs of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2003; 124: 826-31.

Med henblik på at opnå et mere præcist udtryk for omkostninger ved erstatningsbehandling inkluderede rapportforfatterne to omkostningsstudier af Mullins m.fl (28, 29). Begge studier var baseret på data fra NHLBI. Rapportforfatterne har vurderet, at der mangler oplysninger om eksempelvis medicin og lægebesøg i studiet fra 2001, mens resultaterne fra studiet i 2003 er baseret på en besvarelsesprocent på 39. De gennemsnitlige årlige omkostninger ved erstatningsbehandling er i disse omkostningsstudier af Mullins m.fl. beregnet til US\$32.539 – US\$97.436 (i 2004-priser).

## Bilag 6 Oversigt over omkostningseffekt-studier ved erstatningsbehandling med Prolastin for patienter med AAT-mangel.

Forfattere, type evaluering	Patientkarakteristik	Årlige omkost...til til Prolastin*	Nytte-vægte	Beregningsmetode	Resultater præsenteret som	Hovedresultater*	Diskontering og følsomheds analyse	Konklusion
Hay og Robin (26) CEA	246 svenske, voksne patienter med homozygot (PiZ) og KOL.	US\$43.350; er baseret på Medicare del B's godtgørelse. Øvrige årlige udg. ved behandling af KOL er US\$ 17.340-23.120.	Arbitrært 0.75	Forventet levetid: Empiriske data fra Larsson (36). Effekt: Hypotetisk (10-90 %) Forventet forskel i 5-års dødelighed er 0.015-0.139.	CLYS	Ved en antagelse om 8 års median overlevelse før død fremkommer: Ved 30 % reduktion af dødeligheden er omkostningerne US\$72.250-184.960. Ved 70 % reduktion af dødeligheden er omkostningerne US\$40.460-104.040.	5 % diskontering af omkostninger og effekter. Resultaterne er mest følsomme for antagelser om effekt og omkostninger.	Hvis effekten ≥ 30 % er erstatningsbehandling omkostningseffektiv.
Alkins og O'Malley (27) CEA	Patienter med svær KOL og ATT-mangel baseret på NHLBI-registeret.	US\$60.268; er baseret på Medicare del B's godtgørelse. Heraf udgør den intravenøse beh. US\$3.315, de øvrige udgifter vedrører medicinudg.	Indgår ikke	Forventet levetid: Beregnet med DEALE. Effekt: 55 %, baseret på NHLBI-registeret og hypotetiske effekter (5-70 %).	ICLYS	Ved 55 % effekt er ICLYS US\$16.190 for patienter med FEV1 < 50 % af forventet. Ved 10 %-70 % reduktion af dødeligheden er ICLYS US\$177.240-8.495.	De præsenterede resultater er udiskonterede. Herudover er der resultater, hvor der er anvendt en 7 % diskonteringsrate på vundne leveår. Resultaterne er mest følsomme for antagelser om effekt og i mindre grad for behandlingsomkostninger.	Livslang behandling med erstatningsbehandling er omkostningseffektiv for patienter med svær ATT-mangel og svær KOL.
Gildea m.fl. (8) CEA og CUA	Patienter med svær ATT-mangel baseret på NHLBI-registeret.	US\$58.434; er baseret på gennemsnitligt en gross-salg og Medicare del B's godtgørelse. Øvrige årlige udg. ved behandling af KOL er US\$ 2.098-13.494.	Ekspertvurdering Stadie 1: 0.93 Stadie 2: 0.75 Stadie 3: 0.26	Monte Carlo simulering med 5 mulige sundhedsstadier. I modellen indgår 30.000 hypotetiske og ens 46-årige patienter, med svær ATT-mangel og FEV-1 på 49 % af forventet.	QALY og ICER	ICER for livslang erstatningsbehandling er US\$333.449 sammenlignet med ikke at få denne behandling. ICER for erstatningsbehandling ved FEV-1 < 35 % og > 50 % er US\$221.690 ved sammenligning med ikke at få denne behandling.	0-7 % diskontering af omkostninger og effekter. Præsenterede resultater er diskonteret med 3 % årligt.	Erstatningsbehandling med Prolastin er mindre omkostningseffektiv end andre anvendte behandlingsformer.

Kilde: HTA, Issue 74, feb. 2007 og Hay og Robin (25), Alkins og O'Malley (26) og Gildea m.fl. (27).

\* Alle omkostninger er angivet i US\$ og i 2004-priser.

§ National Heart, Lung and Blood Institute.

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

Sundhedsstyrelsen  
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
Tlf. 72 22 74 00

[emtv@sst.dk](mailto:emtv@sst.dk)  
[www.sst.dk/mtv](http://www.sst.dk/mtv)