

RESPREEZA

k udržovací léčbě, která má zpomalit progresi emfyzému u dospělých se zdokumentovaným těžkým deficitem inhibitoru alfa1-proteáz (např. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), PiSZ)

Celý název přípravku: RESPREEZA 1.000mg, 4.000mg či 5.000mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok (po rekonstituci s použitím rozpouštědla roztok obsahuje přibližně 50 mg/ml lidského inhibitoru alfa1-proteinasy), každé balení obsahuje přepouštěcí adaptér 20/20 (soupravu Mix2Vial) pro rekonstituci, balení 4.000 a 5.000mg obsahují také aplikační soupravu (1 infuzní soupravu IV, 1 infuzní set s křídélky a 3 tampony s alkoholem) – viz podrobněji Přílohu č. 1.

Účinná látka²:

Lidský inhibitor alfa-1-proteinasy vyrobený z plazmy lidských dárců (RESPREEZA je lyofilizovaný vysoce purifikovaný LP obsahující také pomocné látky NaCl, manitol a NaH₂PO₄⁷⁶) - lidský inhibitor alfa-1-proteáz (viz podrobněji níže pozn. 6) je normální složkou lidské krve, má molekulovou hmotnost 51 kDa a patří do skupiny inhibitorů serinových proteáz. Lidský inhibitor alfa-1-proteáz je považován za hlavní antiproteázu v dolních dýchacích cestách, kde inhibuje elastázu neutrofilů (dále jen „NE“). Normální zdraví jedinci vytvářejí dostatek inhibitoru alfa1-proteáz pro kontrolu NE vytvářené aktivovanými neutrofily, a proto jsou schopni bránit nežádoucí proteolýze plicní tkáně, které je způsobena NE. Podmínky, které zvyšují hromadění a aktivaci neutrofilů v plicích, jako jsou respirační infekce a kouření, hladiny NE naopak zvyšují. Jedinci s deficitem endogenního inhibitoru alfa1-proteáz však nejsou schopni udržet si správnou obranu proti proteázám a dochází u nich k rychlejší proteolýze alveolárních stěn, která začíná ještě před rozvojem klinicky zjevného chronického obstrukčního plicního onem. (dále jen „CHOPN“ - viz níže pozn. 24) ve třetí nebo čtvrté dekádě.

Držitel registrace²: CSL Behring

Indikace dle SPC²:

„K udržovací léčbě, která má zpomalit progresi emfyzému (pozn. autora této FE analýzy viz pozn. 23) u dospělých se zdokumentovaným těžkým deficitem inhibitoru alfa1-proteáz (např. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), PiSZ - pozn. autora této FE analýzy viz podrobněji níže pozn. 6). Pacienti musí mít zavedenu optimální farmakologickou a nefarmakologickou léčbu a vykazovat známky progresivního plicního onemocnění (např. očekávané snížení jednosekundového usilovného výdechového objemu (FEV1 - pozn. autora této FE analýzy viz pozn. 18), narušenou schopnost chůze nebo zvýšený počet exacerbací) podle hodnocení zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou deficitu inhibitoru alfa1-proteáz (pozn. autora této FE analýzy: mj. i proto se jedná o centrovou léčbu – viz pozn. 21)“.

Dávkování a opatření při léčbě LP RESPREEZA dle SPC²:

Doporučená dávka LP je **60 mg/kg tělesné hmotnosti, podaných 1x týdně (CAVE! off-label jsou používána i jiná dávkovací schémata – viz podrobněji níže pozn. 7).** První infuze mají být podávány pod dohledem zdravot. pracovníka se zkušenostmi s léčbou (viz níže pozn. 21) deficitu inhibitoru alfa1-proteáz. Další infuze mohou být podávány pečovatelem nebo si je může podat sám pacient (viz podrobněji níže informace v rámečku). Rekonstituovaný roztok **se musí podávat** intravenózní infuzí s použitím infuzní soupravy IV (dodávané s balením 4000 mg a 5000 mg) **rychlostí přibližně 0,08 ml/kg těl. hmotnosti/min.** (rychlost podání infuze má být přizpůsobena podle snášenlivosti pac.) - **infuze doporučené dávky, tj. 60 mg/kg tělesné hmotnosti, bude trvat přibližně 15 minut.** Jedna injekční lahvička LP RESPREEZA je určena pouze k jednorázovému použití. LP se nemá uchovávat při teplotě nad 25 °C.

Údaje o podávání LP RESPREEZA v domácím prostředí/podání pacientem jsou omezené (viz pozn. 20). Potenciální rizika spojená s podáním přípravku v domácím prostředí/podání pacientem souvisejí s manipulací s přípravkem a s jeho podáním i s léčbou nežádoucích účinků, zejména hypersenzitivity. Pacienti mají být informováni o známkách hypersenzitivních reakcí. Rozhodnutí, zda je pacient způsobilý pro podávání přípravku v domácím prostředí/podání pacientem, rozhodne ošetřující lékař, který zajistí, aby byl pacient správně vyškolen (např. ohledně rekonstituce, použití soupravy Mix2Vial, sestavení hadiček infuzní soupravy, postupů při podávání infuzí, vedení deníku léčby, zjištění nežádoucích reakcí a opatření, která je potřeba v případě výskytu takových reakcí provést – viz Přílohu č. 1), a toto rozhodnutí je v pravidelných intervalech přehodnocováno.

Kromě hypersenzitivity na léčivou či pomocné látky je LP kontraindikován u pacientů s deficitem IgA, o kterých je známo, že mají protilátky proti IgA, vzhledem k riziku těžké hypersenzitivity a anafylaktických reakcí.

Další opatření:

- u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla provedena žádná zvláštní hodnocení - u těchto pacientů není možné doporučit žádný alternativní režim dávkování,
- u pacientů, kteří dostávají pravidelně/opakovaně inhibitory proteáz vyráběné z lidské plazmy, se má zvážit vhodná vakcinace (proti hepatitidě A a B).

Stav LP v ČR k datu 10. 4. 2024:

LP RESPREEZA získal registraci¹ (centralizovaným postupem EMA pro EU) dne 20. 8. 2015, **CAVE!** centralizovaným postupem EMA není aktuálně žádný jiný LP s alfa-1-antitrypsinem na úrovni EU, ani národní procedurou na úrovni ČR registrován (viz také Přílohu č. 2)! **LP má pro danou indikaci úhradu ze zdravotního pojištění** - SUKL stanovil² uvedenému léčivému přípravku **preskripční omezení „S“ a indikační omezení „P“ s následujícími podmínkami úhrady: „u nemocných s CHOPN stadia II-IV (viz pozn. 24), kteří splňují všechna dále uvedená kritéria: (1) geneticky prokázaný defekt anti-1-antitrypsinu, (2) u homozygotů přítomnost alely PI*ZZ nebo PI*null (pozn. autora této FE analýzy viz podrobněji níže pozn. 6), u heterozygotů přítomnost alely PI*MZ nebo PI*SZ (pozn. autora této FE analýzy viz podrobněji níže pozn. 6), kde je nutno současně prokázat sníženou sérovou konc. anti-1-antitrypsinu pod 50-80 mg/dl (pozn. autora této FE analýzy viz Přílohu č. 10), (3) hodnota FEV₁ (pozn. autora této FE analýzy viz pozn. 18) méně než 60 % náležité hodnoty, (4) současná absence nikotinu (pozn. autora této FE analýzy viz podrobněji níže pozn. 8).“**

CAVE! úhrada byla v ČR nejdříve stanovena jen pro balení LP RESPREEZA 1.000 mg a to již začátkem roku 2017⁵, **jednotlivé výše uvedené podmínky úhrad byly ale beze změny převzaty dle podmínek určených pro jiný LP s alfa-1-antitrypsinem LP TRYPSONE již z roku 2010¹⁰ s odkazem na národní doporučení z roku 2016¹¹ a mezinárodní z roku 2015¹² – LP TRYPSONE byl tehdy hrazen v rámci specifického léčebného programu až do roku 2016. Pro LP RESPREEZA 4.000mg a 5.000mg byly pak podmínky úhrad převzaty v roce 2022 podle LP RESPREEZA 1.000mg tzv. postupem podobného přípravku¹³. Podle prohlášení Evropské respirační společnosti z roku 2017 je ale použití alfa-1-antitrypsinu (dále jen „AAT“) doporučováno všem symptomatickým pacientům bez určení konkrétního rozmezí FEV₁ požadovaného pro zahájení podávání^{14,15}.**

Podle Standardu pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN (viz pozn. 24) s prokázanou deficiencí alfa-1 antitrypsinu v ČR z roku 2019¹⁶ jsou k léčbě AAT indikováni ti pacienti s CHOPN s prokázanou deficiencí alfa-1 antitrypsinu, kteří mají:

- a) poměr FEV₁/VC (viz pozn. 18) nižší než 70 % a FEV₁ (viz pozn. 18) nižší než 80 % normy – viz vysvětlení v pozn. 17, b) mají TL_{CO} (viz pozn. 18) pod 80 % normy a/nebo sníženou denzitu plicní tkáně (LAA vyšší než 5 % - viz pozn. 19) a/nebo rychlou deklinaci plicních funkcí nebo denzity plicní tkáně, c) jsou nekuřáky (s objektivní verifikací), d) hladinu AAT pod 0,5 g/l (tj. 50 mg/dl).**

Pro srovnání jsou v Příloze č. 11 uvedena také kritéria výběru pac. vhodných k augmentační léčbě AAT dle UpToDate⁵⁵. **Kritéria pro indikaci podávání AAT se často liší v určení konkrétních stupňů závažnosti respiračního onemocnění nebo rychlosti jeho progresu – viz Přílohu č. 12. Pro podrobnější vysvětlení problematiky stanovení konkrétního rozmezí parametru FEV₁ jako indikačního kritéria pro použití AAT viz níže odstavce „Postavení léčiva v klinické praxi ...“.**

Kanadská CADTh v roce 2022 doporučila hradit LP ZEMAIRA (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem) mj. za podmínky snížení ceny přípravku⁴⁷. Naopak anglická NICE⁴⁸ v roce 2019 nedoporučila použití LP RESPREEZA v rámci NHS a irská NCPE⁴⁹ nedoporučila tento LP k úhradě již v roce 2016.

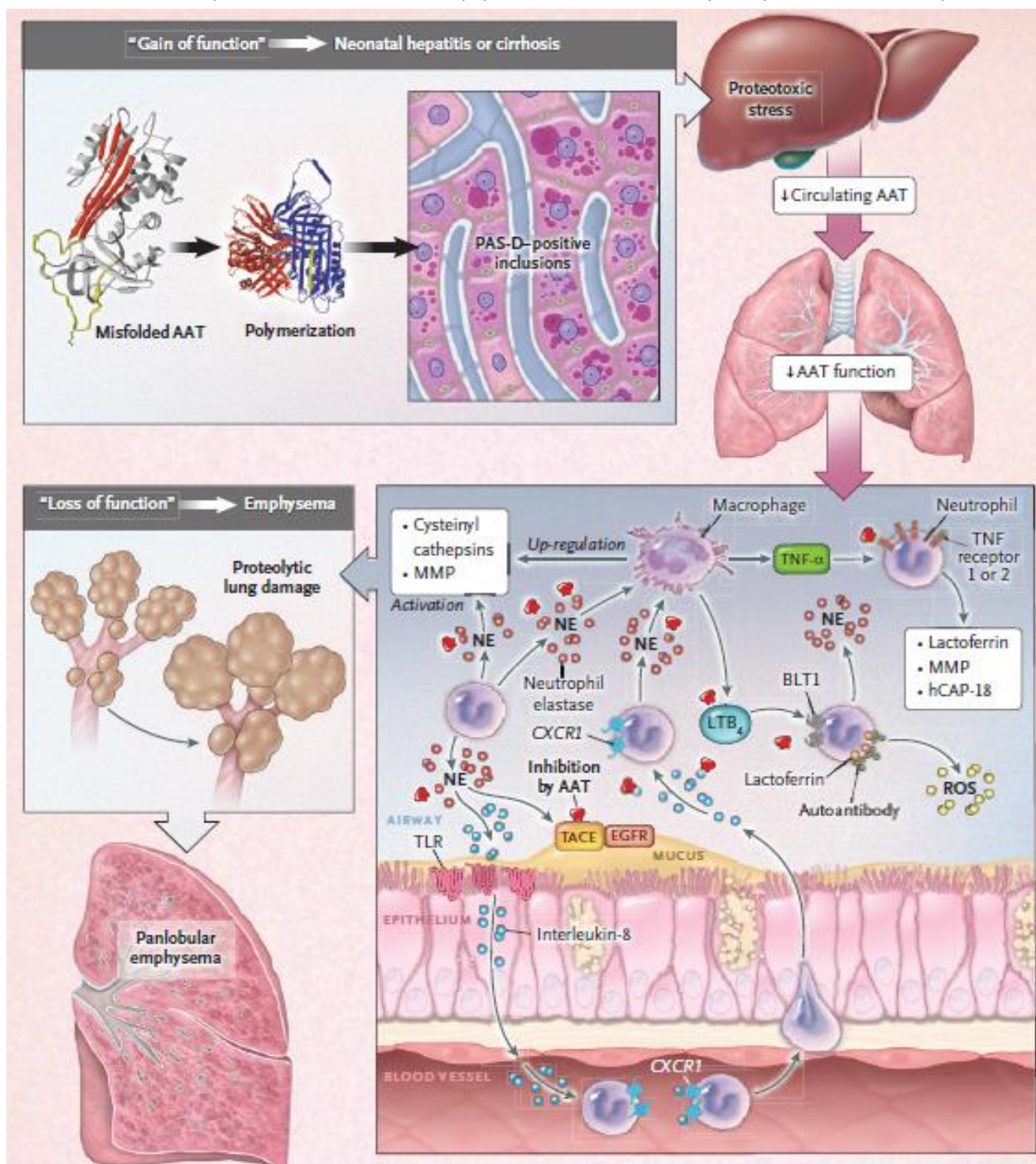
Stručná charakteristika onemocnění:

Deficience alfa-1-antitrypsinu (dále jen „AATD“) je dědičnou poruchou, která vzniká důsledkem vrozených defektů alel genu pro alfa-1-antitrypsin (dále jen „AAT“ – viz podrobněji níže pozn. 6), značený jako SERPINA1 – gen je lokalizovaný na chromozómovém segmentu 14q31-32.3 (viz Přílohu č. 8)^{16,39}. Tento genový lokus se dříve nazýval lokus inhibitoru proteázy (tzv. „PI“) a tato nomenklatura se stále používá k popisu různých genotypů spojených s mutacemi v genu SERPINA1³⁹. AATD se dědí autozomálním kodominantním přenosem, což znamená, že postižení jedinci zdědili abnormální alelu genu pro AAT od každého rodiče⁴¹. Isoelektrickými testy (tzv. „isoelectric focusing“) bylo dosud identifikováno přes 100 genet. variant AAT - alely byly označeny podle rychlosti, se kterou se molekuly proteinů AAT pohybují podle isoelektrického pH gradientu (Z je nejpomalejší)¹⁶. Normální genotyp je značen jako PI*MM (ten nezpůsobuje onem. AATD) se vyskytuje v 94–96 % kavkazské populace¹⁶. Nejčastějšími patologickými alelami jsou Z, S (jsou obvykle nalezeny u více jak 95 % pac. s AATD³⁹), mnohem méně pak F, I, Malton, Wurzburg a další, ve vzácných případech se vyskytuje také tzv. nulová alela, která nevede k tvorbě žádného AAT^{16,39} – viz podrobněji Přílohu č. 9. Nejčastější deficientní alelou je tzv. PI*Z, která v homozygotní kombinaci (tzn. PI*ZZ - viz podrobněji níže pozn. 6) vede k nízké sérové koncentraci AAT (obvykle pod 0,5 g/l, tj. < 11 μM)^{16,39}, alela Z je způsobena bodovou mutací Glu342Lys (tzn. substitucí lysinu za kys. glutamovou v pozici 342 na molekule AAT), která je v pantové oblasti molekuly AAT⁴¹, dále je charakterizována normální tvorbou, ale velmi sníženou sekrecí abnormálního AAT do cirkulace (cca 15 %). Až 85 % tvořeného AAT z alely Z vytváří polymery a agregáty, které není jaterní buňka schopna vyloučit - jsou

střádány v endoplasmatickém retikulu hepatocytů, kde jsou detekovatelné jako tzv. obrovské PAS-D (tzn. produkty barvitelné kys. jodistou („periodic acid“) se Schiffovým činidlem a s působením diastázy) pozitivní inkluze¹⁶. **Obecně je AAT inhibitorem enzymů proteáz, jeho sérová koncentrace se za normálních podmínek pohybuje mezi 1,0 a 2,0 g/l a jeho hlavním úkolem je inhibovat serinové proteinázy (tzv. „SERPIN“ – viz níže pozn. 42), a to zejména neutrofilní elastázu (jedná se o enzym, který degraduje elastin, bazální membránu a další součásti extracelulární matrix)¹⁶.**

Panacinární (tzn. panlobulární) plicní emfyzém (viz pozn. 23) je nejčastějším klinickým korelátem a nejčastější příčinou úmrtí u pac. s AATD (viz Přílohu č. 10 pro riziko emfyzému dle genotypu!), druhou nejčastější komplikací je pak postižení jater, které se obvykle v dětství projevuje cholestázou se spontánním ústupem v období dospívání (nyní se ale zdá, že cirhóza jater a karcinom jater se může vyskytovat až u 30–40 % dospělých nad 50 let)¹⁶ – viz níže obrázek dle zdroje pod pozn. 40:

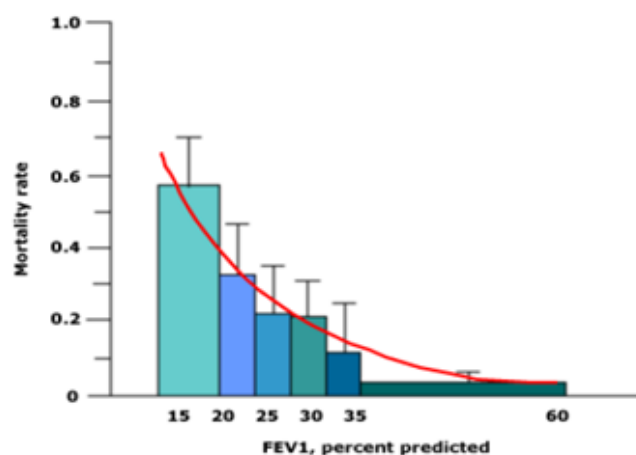
(Popis: Nedostatek AAT vede k nadbytku neutrofilní elastázy (tzv. „NE“), která následně indukuje produkci a sekreci mucinu, zvyšuje expresi dalších proteáz a zánětlivých cytokinů. AAT není jen antiproteázou, ale je také silným protizánětlivým činidlem, které reguluje chemotaxi neutrofilů, jejich degranulaci, dále autoimunitu a apoptózu přes interakce s interleukinem-8, leukotrienem B4 (LTB4) a tumor nekrotizujícím faktorem α (TNF- α). AAT je inaktivován oxidací, proteolytickým štěpením a polymerací. Při nedostatku AAT je hladina neutrofilů zvýšená a aktivita jejich proteázy není tlumena - dochází ke struktur. poškození, náchylnosti k infekci, což vede k poškození plicní tkáně a emfyzému. Zkratky: BLT1 - LTB4 receptor 1, CXCR1 - C-X-C motiv chemokinový receptor 1, EGFR - receptor epiderm. růst. faktoru, hCAP-18 - lidský katelicidinový antimikrobiální peptid 18, MMP - matrix metaloproteinázu, ROS - reaktivní formy kyslíku, TACE - TNF- α konvertující enzym a TLR - toll-like receptor.)



Jedinci s nízkými endogenními sérovými koncentracemi AAT (tj. pod 11 μM) obecně vykazují významně zvýšené riziko rozvoje emfyzému oproti obecné populaci - genotypy PI*ZZ a PI*SZ jsou významnými rizikovými faktory (viz Přílohu č. 10), environmentální faktory (jako je kouření cigaret a vystavení prachu) jsou dalšími rizikovými faktory a jsou spojeny se zrychlenou progresí tohoto stavu⁷⁶. Klinické projevy se mohou u jednotlivých pacientů značně lišit⁷⁶.

Hlavní klinické projevy AATD se týkají zejména tří orgánů: plic, jater a mnohem méně často pak kůže. Klinický obraz emfyzému (viz pozn. 23) v důsledku AATD má mnoho společných rysů s obvyklou formou CHOPN (viz pozn. 24) – tzn. dušnost je nejčastějším příznakem, mnoho pac. dále uvádí: kašel, tvorbu hlenu a sípání, ať už chronicky nebo s infekcemi horních cest dýchacích. Se závažným AATD jsou také spojovány bronchiektázie (viz níže pozn. 44)⁴¹. Pacienti s CHOPN (viz pozn. 24) na podkladě AATD mají ale akcelerovaný pokles FEV₁ (viz pozn. 18) v čase, který je obvykle rychlejší než u pacientů s obvyklou CHOPN, a dosahuje až 300 ml/rok – prediktory rychlejšího poklesu jsou: kouření, mužské pohlaví, bronchiální hyperreaktivita, příznaky chronické bronchitidy, mladší věk a hodnoty FEV₁ mezi 35 - 79 % normy (viz pozn. 18)¹⁶. **Nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s AATD je respirační selhání (u 45–72 % případů), následované jaterní cirhózou (10–13 % případů) - u nekuřáků s genotypem PI*ZZ (viz pozn. 6) je tento poměr více nakloněn k jaterní cirhóze (45 : 28 % případů)** - následující faktory, jsou spojené s vyšším rizikem úmrtí pacientů: vyšší věk, nižší vzdělání, nižší FEV₁ (% normy), stp. transplantaci plic a nepodávání augmentační terapie s AAT¹⁶. Pacienti genotypu PI*ZZ s normálními plicními funkcemi a heterozygotní pacienti mají prognózu srovnatelnou se zdravou populací, pakliže nikdy nekouřili¹⁶.

Znárodnostní dvouleté mortality u pacientů s AATD podle FEV₁ (viz pozn. 18) - úmrtnost dramaticky stoupá, když FEV₁ klesne pod 35 % náležité hodnoty – dle zdroje uvedeného pod pozn. 41:



U pacientů s rizikovými alelami (např. Z, S[iiyama], M[malton] – viz Přílohu č. 9) se může vyvinout v dospělosti chronická hepatitida, cirhóza nebo hepatocelulární karcinom, přičemž první z nich se často vyskytuje bez předchozího dětského onemocnění jater⁴¹.

Mezi další mimoplicní projevy AATD patří: panikulitida (projevující se jako horké, bolestivé, zarudlé uzlíky nebo plaky typicky na stehně nebo hýždích) a možná také vaskulitida, zánětlivé onemocnění střev, intrakraniální intraabdominální aneuryzma, fibromuskulární dysplazie a glomerulonefritida⁴¹.

Podle dostupných údajů je patrné, že diagnostika AATD je obecně nedostatečná (udává se až u 90 % pacientů s intervalem 5-7 let od nástupu příznaků k potvrzení diagnózy!)^{16,40}. **Pátrání po AATD by tedy mělo být provedeno u následujících skupin pacientů:** a) u všech pacientů s CHOPN (viz pozn. 24), b) u všech pacientů s ireverzibilní obstrukční ventilační poruchou (viz pozn. 18), i když jsou vedeni pod jinou diagnózou než CHOPN, c) bronchiektázie (viz pozn. 44) nezjištěné etiologie (při vyloučení cystické fibrózy, primární ciliární dyskineze, dysgamaglobulinemie apod.), d) jinak neobjasněné jaterní onemocnění, e) nekrotizující panikulitida, f) rodinná anamnéza kteréhokoliv onemocnění uvedeného výše¹⁶. **Jedinci s genotypy spojenými s hladinami AAT (viz pozn. 6 a Přílohu č. 10) v séru pod hodnotou tzv. „ochranného prahu“ (který je všeobecně přijímaný jako hodnota 11 mikromol/l, to odpovídá cca 0,57 g/l), jsou považováni za osoby se zvýšeným rizikem vzniku emfyzému (viz pozn. 23 a Přílohu č. 10)⁴¹.** Údaje o riziku emfyzému u heterozygotů PI*MZ (viz pozn. 6) jsou protichůdné, studie heterozygotů PI*MZ nekuřáků vykazují rozporupné výsledky - studie naznačují zvýšené riziko emfyzému pouze u kuřáků s PI*MZ⁴¹.

Skríníng pacientů se v 1. kroku provádí měřením hladiny AAT (viz pozn. 6) v krvi*, a je-li hladina nižší než 1,0 g/l, je indikována fenotypizace (isoelektricky) či genotypizace (amplifikační DNA metody) - měření hladiny AAT v krvi je všeobecně dostupné biochemické vyšetření, a proto je může indikovat jakýkoliv lékař: (1) je-li zjištěna hladina AAT v rozmezí 0,5–1,0 g/l, jde o lehký deficit a je doporučena konzultace pacienta v centru pro AATD (viz pozn. 21), (2) je-li změřená hladina AAT pod 0,5 g/l, jde o deficit těžký, a pacient by měl odeslán do centra pro AATD (viz pozn. 21) k přešetření a ke zvážení augmentační terapie AAT¹⁶. *Měření hladiny AAT by mělo být doprovázeno hodnocením CRP, protože AAT je reaktant akutní fáze, který se zvyšuje během infekce nebo zánětu (viz pozn. 6) - hladina v séru $\geq 1,1$ g/l při normální hladině CRP může být považována za důkaz normálního stavu AAT³⁹.

Vzhledem k nízké frekvenci výskytu genotypu PI*ZZ (viz níže pozn. 6) v běžné populaci je obtížné získat relevantní prevalenční data. Celosvětově existuje značná variabilita prevalence AATD. Normální fenotyp PI alel (PI*MM) se vyskytuje v 94–96 % kavkazské populace, přičemž heterozygotů (PI*MZ) je přibližně 2–3 %. **Vyhledávání AATD mezi pacienty s CHOPN poskytuje vyšší odhad výskytu, pro genotyp PI*ZZ se pohybuje mezi 1 - 4,5 %, zatímco výskyt heterozygotů PI*MZ může dosahovat až 17,8 %, nicméně část jedinců s deficitem bez orgánových postižení unikne pozornosti.**¹⁶

Odhaduje se, že v ČR je cca 1 % ze všech pacientů s CHOPN (viz pozn. 24 – CHOPN má v ČR cca 700.000 lidí, ale přibližně 1/2 o své nemoci neví!), kteří mají deficit alfa-1-antitrypsinu s genotypem PI*ZZ (viz níže pozn. 6) – jedná se tedy přibližně o nižší tisíce nemocných, ví o tom ale jen zlomek z nich²²!

Aktuálně je Klinikou plicních nemocí a TBC FN Olomouc předpokládáný⁴ počet pacientů pro LP RESPREEZA v daném roce 12 – CAVE! jedná se ale o celoživotní substituční (lépe řečeno augmentační) podávání!

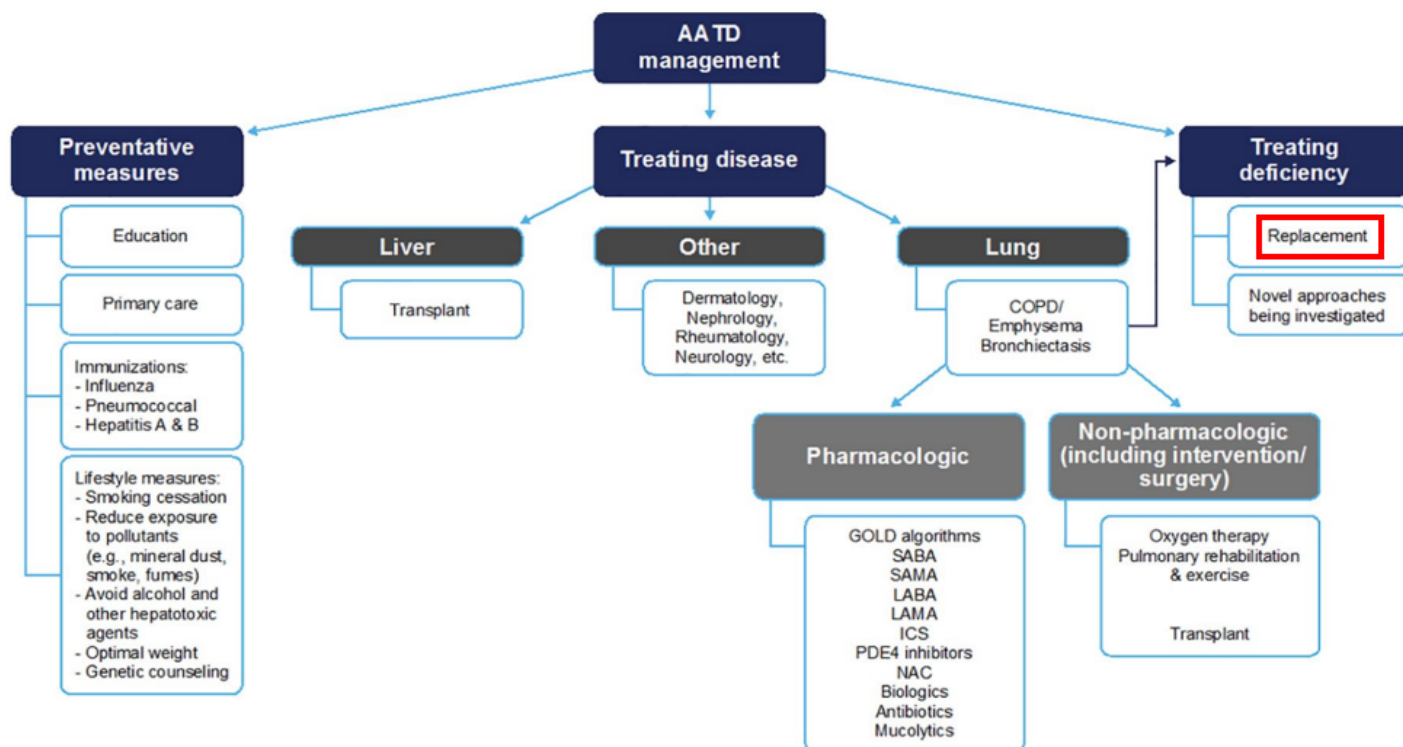
Postavení léčiva v klinické praxi a relevantní komparátory:

Pacienti s chronickým obstrukčním plicním onemocněním (dále jen „CHOPN“ - viz níže pozn. 24) na podkladě deficitu alfa-1-antitrypsinu (dále jen „AATD“) by měli být obecně léčeni stejně jako pacienti s obvyklou CHOPN – tzn. léčba by měla zahrnovat všechny modalit, včetně intervence k zanechání kouření, vakcinace, farmakoterapii (zejména bronchodilatační léčbu – viz podrobněji Přílohu č. 16), dlouhodobá domácí oxygenoterapie (tzv. „DDOT“) u chronicky hypoxemických pacientů (podle platných doporučení) a nefarmakologické postupy s důrazem na program ambulantní plicní rehabilitace¹⁶. Také exacerbace onemocnění CHOPN se léčí shodně, bez ohledu na AATD¹⁶ - viz také níže znázorněný algoritmus. **Vzhledem k tomu, že se jedná většinou o pacienty středního věku, jsou po dosažení indikačních kritérií obvykle zařazeni k transplantaci plic (viz podrobněji níže pozn. 54)¹⁶.** Jedinou výjimkou v obecných principech léčby (oproti pacientům s obvyklou CHOPN) jsou tzv. chirurgické volum redukční operace plic (tzv. „LVRS“), které mají u pacientů s AATD velmi malý a krátkodobý efekt a mohou prognózu pacientů s AATD dokonce zhoršit - na základě dostupných dat se nelze domnívat, že by bronchoskopické LVRS měly mít lepší efekt než chirurgické LVRS¹⁶.

Specifickou léčbou AATD se rozumí pravidelné podávání purifikovaného alfa-1-antitrypsinu (dále jen „ATT“) vyrobeného z lidské plasmy a doposud je určeno pouze pro pacienty s CHOPN na podkladě AATD – mluví se o tzv. augmentačním podávání AAT, které vede ke zvýšení jeho plasmatické hladiny a zvýšení koncentrace AAT v plicní tkáni¹⁶. Většina farmakologických a nefarmakologických metod léčby CHOPN nemá přímý důkaz o účinnosti u AATD* (ale to by nutně nemělo bránit použití těchto intervencí⁵⁰ – **pro přehled evidencí farmakologických a nefarmakologických intervencí snižujících riziko mortality u různých skupin pacientů s CHOPN viz Přílohu č. 19).** *Např. jedinou studií inhalační terapie u AATD je malá studie IKS u 8 pacientů s nejzávažnější formou AATD s PI*ZZ (studie ukázala, že přidání IKS k dlouhodobě působícím beta-agonistům snížilo zúžení dýchacích cest a snížilo dynamickou hyperinflaci s výrazným zlepšením tolerance zátěže a dušnosti), při akutní léčbě exacerbací onemocnění se také ukázalo, že časně užívání antibiotik zkracuje délku exacerbace u pacientů s AATD⁵⁰.

Augmentační terapie AAT je v současnosti jedinou léčbou s prokázaným efektem modifikujícím onemocnění u pacientů s AATD, jak dokazují klinické studie s robustními daty a výsledky⁵⁰ – viz dále níže podrobnější informace.

Navržený algoritmus léčby AATD upravený dle zdroje uvedeného pod pozn. 50 a s červeným vyznačením pozice hodnoceného LP RESPREEZA provedeným autorem této FE analýzy, pro standardní farmakoterapii u CHOPN viz podrobněji Přílohu č. 16:

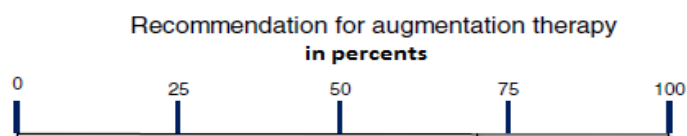


AATD, alpha-1 antitrypsin deficiency; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting beta-2 agonists; LAMA, long-acting muscarinic antagonists; NAC, N-acetylcysteine; PDE4, phosphodiesterase type 4; SABA, short-acting beta-2 agonists; SAMA, short-acting muscarinic antagonists.

Z klinického pohledu vedlo podávání AAT pacientům s CHOPN na podkladě AATD podle nekontrolovaných observačních studií ke zpomalení rychlosti poklesu FEV₁ (viz pozn. 18) a snížení mortality - největší efekt byl prokazován u pacientů se středně těžkým stupněm obstrukční ventilační poruchy s FEV₁ v rozmezí mezi 30 - 60 % náležitých hodnot. Podávání AAT pacientům s FEV₁ pod 30 a nad 60 % normy bylo tedy v minulosti považováno za málo účinné, nespíše díky faktu, že pokles FEV₁ není u pacientů s CHOPN lineární v čase. V některých studiích byl prokázán i příznivý efekt na snížení počtu exacerbací. **Teprve nedávno byly publikované výsledky dvou randomizovaných, dvojitě slepých studií (viz podrobněji informace uvedené níže v rámečku), které prokázaly zpomalení změn denzity plicní tkáně zjišťované pomocí CT plic (viz níže pozn. 19) - v těchto studiích sice nebyly potvrzeny výsledky dříve publikovaných observačních studií, zřejmě z důvodu nedostatečného počtu zařazených pac., výsledky však jednoznačně potvrdily, že augmentační léčba lidským AAT vede ke zpomalení destrukce plicní tkáně a je schopna oddálit dobu do dosažení terminál. stadia či transplantace plic o několik let (viz také Přílohu č. 28).** Navíc bylo prokázáno, že čím dříve je terapie zahájena, tím je lepší prognóza pacientů (viz níže výsledky post-hoc analýz).¹⁶

I když není stanovena jednoznačná hranice pro zahájení augmentační léčby, panuje (dle MUDr. Chlumského¹⁶) všeobecná shoda na tom, že léčba se má zvážit u nemocných: **s poměrem FEV₁/FVC pod 70 %, FEV₁ pod 80 % normy** (vysvětlení viz pozn. 18), **a poklesem TL_{co} pod 80 % normy** (vysvětlení viz pozn. 18) **nebo poklesem denzity plicní tkáně** (tj. LAA vyšší než 5 % - viz vysvětlení v pozn. 19) - ačkoliv u hraničních případů lze zvolit vyčkávací/sledovací strategii ke zjištění dynamiky známek plicního emfyzému, je tento postup potenciálně rizikový¹⁶. **Aktuálně platná úhradová kritéria augmentační léčby AAT v ČR jsou ale striktnější – mj. hodnota FEV₁ má být méně než 60 % náležité hodnoty (viz podrobnější informace výše v odstavci „Stav LP v ČR ...“).** Doporučení GOLD z roku 2024²⁵ navrhuje dosud stále také konkrétní hodnoty FEV₁ a jako nejvhodnější pro léčbu AAT doporučuje pacienty s FEV₁ v rozmezí 35 - 60 % náležité hodnoty, ale jen s kategorií evidence B – viz také výše odstavec „Stav LP v ČR ...“. Pro srovnání jsou v Příloze č. 11 uvedena také kritéria výběru pacientů vhodných k augmentační léčbě AAT dle UpToDate⁵⁵, která uvádějí jako hodnotu FEV₁ ≤ 65 % náležité hodnoty, event. pokles FEV₁ ≥ 100ml/rok. **Kritéria pro indikaci podávání AAT se často liší v určení konkrétních stupňů závažnosti respiračního onemocnění nebo rychlosti jeho progresu – viz Přílohu č. 12.** CT denzitometrie (viz podrobněji pozn. 19) je pro posouzení progresu emfyzému citlivějším měřítkem než spirometrie, ale dle přehledu publikovaného v roce 2023 **role CT denzitometrie v rutinním monitorování progresu emfyzému (viz pozn. 23) vyžaduje další zkoumání, aby bylo možné zhodnotit budoucí roli poklesu plicní denzitometrie pro rozhodnutí k zahájení léčby AAT,** tento parametr je ale důležitý při sledování léčby AAT, protože u pacientů léčených AAT dochází k pomalejšímu poklesu plicní denzity⁵⁶.

Stockley a kol. už v roce 2013 navrhl⁵⁹ škálovací stupnici pro indikaci augmentační terapie AAT od 0 – 100 % (jako faktory ovlivňující umístění pac. na stupnici byly navrženy: věk pacienta, výchozí funkce plic (FEV₁ a/nebo Kco – viz pozn. 18) a rychlost poklesu těchto funkcí vyjádřené jako předpokládané procento) – škála byla rozdělena na 4 kvartily (detaily viz pozn. 60):



Parameter	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
Age	60+	50-60	40-50	30-40
FEV ₁ /Kco (% pred)	>80	60-80	40-60	30-40
FEV ₁ /Kco decline (% pred/yr)	<0.1	0.1-0.5	0.5-1.0	>1.0

Transplantace plic je jedinou léčebnou možností dostupnou pro pacienty s konečným stádiem plicního onemocnění spojeného s AATD a je spojena s příznivými výsledky (viz podrobněji níže pozn. 54). Dosud neexistuje dostatek důkazů podporujících podávání AAT u pacientů s CHOPN na podkladě AATD, kteří podstoupili transplantaci plic, a proto není podávání AAT u těchto pacientů tady doporučováno¹⁶.

Standardním intervalem (jediným doporučeným dle SPC²¹) k podávání augmentační terapie AAT je 1x za týden v dávce 60 mg /kg hmotnosti pacienta. Podle NHLBI registru byla doporučována i varianta podávání 250 mg /kg hmotnosti v intervalu jednou za měsíc, ale podle nedávné studie nebylo dosaženo udržení požadované protektivní hladiny AAT v krvi u většiny pacientů¹⁶. **Za možnou variantu lze akceptovat podávání AAT v dávce 120 mg/kg hmotnosti jednou za 14 dnů, v každém případě je nutné kontrolovat hladiny AAT těsně před 2. aplikací a pak jednou za 3 měsíce (těsně před následujícím podáním augmentační dávky AAT), podávanou dávku je vhodné při poklesu měřené hladiny AAT adekvátně zvýšit - jedná se ale o off-label postup (viz podrobněji níže pozn. 7)¹⁶.**

Podávání augmentační terapie AAT vyžaduje pečlivé sledování pac. v pravidelných intervalech. Dle doporučení v ČR z roku 2019¹⁶ je klinické sledování stejné jako u pacientů s obvyklou CHOPN – tj.: klinická kontrola, fyzikální vyšetření, včetně měření SpO₂ (případně krevních plynů při hodnotě SpO₂ pod 92 %), hodnocení příznaků podle dotazníku CAT (viz pozn. 61) a stupnice mMRC (viz pozn. 61), spirometrie (viz pozn. 29) s odstupem každých 6 měsíců. Vstupně a každý následující rok je provedeno měření nepřímým měřitelných plicních objemů a kapacit bodyplety-smograficky, a měření transferfaktoru plic pro oxid uhelnatý (TL_{co}) – viz níže pozn. 18. Vstupně a 1x za dva roky pacienti podstupují zátěžová vyšetření (optimálně pomocí spiroergometrie s měřením mechanické limitace ventilace a efektivity ventilace) a CT vyšetření hrudníku s kvalitativním

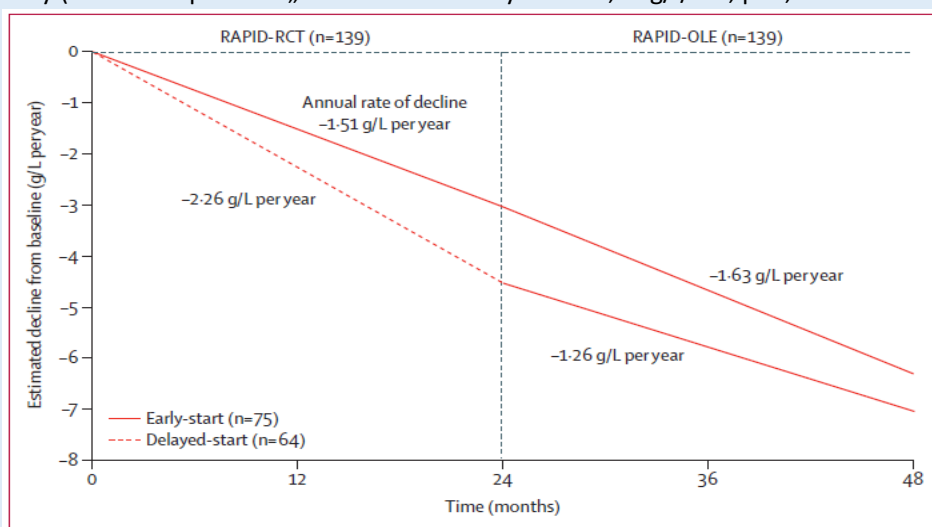
hodnocením denzity plicní tkáně pomocí speciálního softwaru (viz níže pozn. 19). Vstupně a následně každé 2 roky se provádí kontrola krevního obrazu, jaterních transamináz a sonografie epigastria případně další vyšetření dle klinické potřeby.¹⁶ **Efekt léčby AAT se dle doporučení v ČR z roku 2019¹⁶ hodnotí primárně podle: změny denzity plicní tkáně (viz níže pozn. 19) a symptomů (CAT, mMRC - viz pozn. 61), dále pak podle parametrů funkce plic (viz pozn.18), včetně tolerance fyzické zátěže.**

Důkazy o účinnosti augmentační léčby s AAT lze rozdělit na několik okruhů:

1. **Studie zkoumající biochemickou účinnost (viz také Přílohu č. 23) - biochemická účinnost augmentační terapie byla poprvé prokázána v roce 1987**, kdy týdenní IV terapie AAT významně zvýšila hladiny AAT v séru i tekutině výstelky plicního epitelu u 21 pacientů s AATD, kterým byl podáván AAT v dávce 60 mg/kg týdně (na základě těchto výsledků byla augmentační terapie schválena v roce 1987 FDA a 1989 v Evropě jako LP PROLASTIN s 60 mg/kg za týden jako standardní dávkou), dále bylo prokázáno, že tato standardní dávka zvyšuje hladiny AAT v séru a zvyšuje inhibici neutrofilní elastázy („NE“), která vede ke zmírnění degradace elastinu a tím k progresi emfyzému (desmosin a isodesmosin jsou specifické aminokyselinové vazby ve zralých elastinových vláknech a mohou sloužit jako biomarkery degradace elastinu – bylo prokázáno, že augmentační terapie je spojena s významným snížením obou aminokyselin v plazmě, tekutině z bronchoalveolární laváže a v moči)⁵⁰.
2. **Studie zkoumající denzitu plic měřenou CT (viz také Přílohu č. 23, pozn. 19 a 69) – pro LP RESPREEZA se jedná o stěžejní (registrační) dvě studie fáze 3 RAPID a RAPID-OLE (podrobněji viz níže).**
3. **Studie zkoumající pokles spirometrického parametru FEV₁ (viz také Přílohu č. 23, pozn. 18) – pozitivní výsledky (minimálně u určitých podskupin pacientů – viz níže pozn. 75) přinesly jen observační studie s kontrolou**, které měly více pacientů a delší dobu sledování než publikované RCT studie (viz Přílohu č. 23), metaanalýza (z roku 2009) pěti observačních studií, do kterých bylo zařazeno celkem 1509 pacientů, prokázala, že pacienti léčení AAT měli o 23 % nižší míru poklesu FEV₁ (odpovídá absolutnímu rozdílu 13,4 ml/rok) ve srovnání s pacienty, kteří nedostávali augmentační terapii (tento efekt byl primárně zprostředkován podskupinou pacientů s FEV₁ 30–65 % náležité hodnoty, která vykazovala 26% snížení poklesu FEV₁); snížení u pacientů s % náležité hodnoty FEV₁ <30 % nebo >65 % nebylo významné - to může být způsobeno variabilitou poklesu FEV₁ (viz odlišné výsledky observační studie z roku 2023 uvedené v Příloze č. 23 a vysvětlující pozn. 75). **Na druhou stranu žádná ze stávajících RCT studií hodnotících augmentační terapii (tj. „Danish-Dutch“, RAPID, EXACTLE – viz Přílohu č. 23), neprokázala celkový účinek augmentační terapie na FEV₁ (studie RAPID: -3,1 % a -2,3 % ve srovnání s výchozí hodnotou pro AAT, resp. placebo; kombinovaná analýza studií EXACTLE/“ Danish-Dutch“: % náležité hodnoty FEV₁ bylo 48,0 % vs 47,9 % na konci studie pro AAT, resp. placebo) - je důležité ale zdůraznit, že žádná z těchto studií nebyla navržena tak, aby hodnotila rozdíly FEV₁, protože taková studie vyžaduje zařazení stovek pacientů s mnohaletým sledováním.**⁵⁰
4. **Studie zkoumající efekt na míru exacerbací (viz také Přílohu č. 23, pozn. 62) – stejně jako u parametru FEV₁ (viz předchozí bod) neexistují žádné RCT studie navrhované k testování účinku augmentační terapie AAT na exacerpace a důkazy observačních studií jsou méně přesvědčivé než u FEV₁**⁵⁰. Např. výsledky dotazníku hodnotícího míru exacerbací v rakousko-německém průzkumu z roku 2010 naznačovaly nižší exacerpace u pacientů na augmentační terapii ($2,13 \pm 1,2$) ve srovnání s pacienty bez terapie ($3,47 \pm 2,8$), a retrospektivní analýza záznamů frekvencí exacerbací u 127 pac. z roku 2012 ukázala výrazné snížení exacerbací po zahájení augmentační terapie, zejména u předchozích exacerbačních (viz Přílohu č. 23)⁵⁰. V RCT studiích RAPID a EXACTLE (viz Přílohu č. 23), i když to nebylo statisticky významné, pac., kteří dostávali augment. terapii, zaznamenali více exacerbací než pac., kteří dostávali placebo (při zkombinování studií v metaanalýze z roku 2017 dosáhl tento rozdíl významnosti – konkrétně: o 0,29/rok vyšší incidence; $p = 0,02$)⁵⁰. **Augmentační terapie AAT nemusí měnit incidenci exacerbací, ale může měnit jejich závažnost** - v post hoc analýze studie EXACTLE byl skutečně pozorován pokles těžkých exacerbací (6,7 % oproti 13,5 %; $p = 0,013$) a hospitalizací v důsledku exacerbací (15,8 % oproti 28,2 %) u pacientů léčených AAT ve srovnání s kontrolou, i když vliv na hospitalizace nebyl statisticky významný⁵⁰.
5. **Studie zkoumající efekt na mortalitu/přežití pacientů (viz také Přílohu č. 23) – lepší přežití reportovaly dvě observační studie s kontrolní skupinou**, z roku 1998 a Fraughen a kol. z roku 2023 (viz Přílohu č. 23), cca se stejným statisticky významným výsledkem snížení mortality o 36 %, resp. 39 % při augmentační terapii, naopak jiná observační studie (Ellis a kol. z roku 2023 – viz Přílohu č. 23) s významně heterogenními kohortami neprokázala po 7 letech významný přínos v přežití. Žádná RCT studie primárně mortalitu neanalyzovala, jen post hoc analýza studií RAPID (podrobněji viz níže) odhadla, že augmentační terapie AAT byla spojena s předpokládaným ziskem 5,6 let života ve srovnání s pacienty, kteří léčbu nedostávali, a to na základě extrapolace (viz Přílohu č. 28)⁵⁰.
6. **Studie zkoumající efekt na kvalitu života (viz také Přílohu č. 23 a pozn. 61) – jen jedna observační studie s kontrolou (Ellis a kol. z roku 2023 – viz Přílohu č. 23), ale s významně heterogenními kohortami, prokázala významně snížené roční zhoršení skóre SGRQ (viz pozn. 61) u pacientů s augmentací**. Metaanalýza dat z RCT studií (EXACTLE a RAPID – viz Přílohu č. 23) ukazuje jen na malý nevýznamný rozdíl ve prospěch léčby v parametru kvality života⁵⁰.

Výrobce (tj. CSL Behring) sponzorovaná, **dvojitě zaslepená randomizovaná kontrolovaná studie RAPID (n = 180) hodnotila účinek přípravku RESPREEZA/resp. ZEMAIRA** (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem) **ve srovnání s placebem na progresi onemocnění u pacientů s emfyzémem s nedostatkem AAT a sníženou plicní funkcí. Studie RAPID-OLE (n = 140) byla otevřená, nekontrolovaná studie - pacienti, kteří dokončili 2letou léčbu a období pozorování ve studii RAPID (s výjimkou těch, kteří se účastnili studie v USA) byli pozváni k účasti ve studii RAPID-OLE.** Všichni pacienti dostávali intravenózně AAT v augmentační dávce 60 mg/kg 1x týdně (jako ve studii RAPID) po dobu až 2 let⁷⁶. Ti jedinci, kteří již byli přiděleni k léčbě AAT během studie RAPID představovali skupinu tzv. "Early Start" (na konci studie RAPID-OLE tedy dostávali až 4 roky nepřetržité terapie AAT), jedinci, kteří dostávali placebo ve studii RAPID a teprve po vstupu do studie RAPID-OLE začali dostávat augmentační léčbu AAT, představovali skupinu tzv. "Delayed Start" a měli tedy maximální expozici AAT 2 roky na konci studie⁷⁶. **Viz Přílohu č. 25 pro design studií RAPID a Přílohu č. 26 pro podrobnější charakterizaci.** Pacienti ve studii RAPID měli průměrný věk 53 let, všichni pac. byli běloši, vstupní průměrná hodnota FEV₁ byla 47 % náležité hodnoty a průměr. doba trvání onem. byla mezi 5 a 6 lety – viz podrobněji Přílohu č. 27.

Během studie RAPID-RCT byl pokles hustoty plic (tzv. PD15 - viz Přílohu č. 25) při celkové kapacitě plic významně snížen u pacientů užívajících AAT terapii ve srovnání s placebem (-1,51 oproti -2,26 g/l/rok, viz níže obrázek dle⁷⁹, p=0,033) – v pokračování RAPID-OLE byl příznivý účinek léčby během prvních 2 let byl zachován v podskupině pac. s „Early-Start“, ve skupině "Delayed Start" s přechodem z placeba na aktiv. léčbu po 2 letech bylo zjištěno statist. významné snížení rychlosti poklesu plicní hustoty (což odráží průměr. „zachování“ hustoty tkáně 0,52 g/l/rok, p=0,001 - viz níže obrázek dle⁷⁹).



Minimální koncentrace AAT v séru dosažené během aktivní léčby AAT ve studii RAPID měly tendenci být vyšší u pacientů s vyšší tělesnou hmotností a s vyššími koncentracemi AAT v séru před zahájením léčby⁷⁸. Post-hoc farmakometrická analýza ukázala, že roční míra ztráty plicní denzity byla nepřímo úměrná dosaženým nejnižším sérovým koncentracím AAT, bez náznaku fáze plató během celého měřeného rozsahu (p=0,03; viz podrobněji Přílohu č. 31). **Údaje z RAPID-OLE pak potvrzují pokračující účinnost léčby AAT v prevenci emfyzému, která byla udržována po dobu 4 let, navíc zjištění ve skupině "Delayed Start" ukazují, že léčba AAT má „chorobu-modifikační“ efekt, protože ztráta hustoty plic byla po „zpožděném“ zavedení augmentační léčby AAT zpomalena, ale ztráta hustoty nebyla plně obnovena - od 1. dne do 48. měs. byly rozdíly v léčbě v bodových odhadech pro absolutní změnu plicní hustoty v upravené PD15 při TLC (0,67 g/l; 95% CI -1,09 až 2,42; p=0,4530) a % změna hustoty plic (2,77 %; 95% CI -1,37 až 6,92; p=0,1879) ve prospěch skupiny „Early Start“, ale rozdíly od 1. dne do 48. měs. nebyly statisticky významné (viz níže tabulka (upraveno dle⁷⁹) s vyznačením)!⁷⁹**

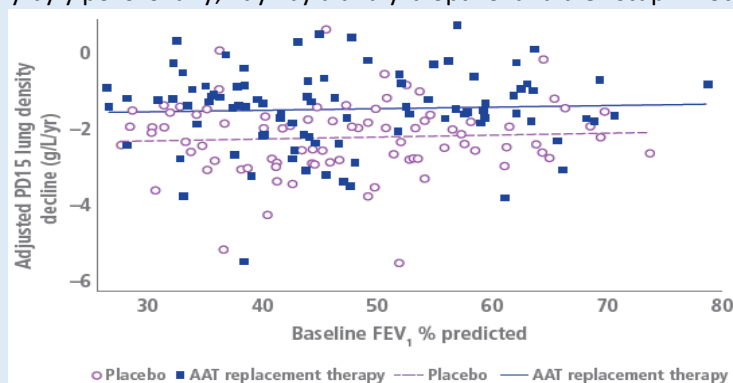
Srovnání "ramen" léčby ve změně hustoty plic (tzv. PD15 - viz Přílohu č. 25) při celkové kapacitě plic

	Point estimate (SE)		Early-start group minus delayed-start group	
	Early-start group (n=75)*	Delayed-start group (n=64)	Mean difference (95% CI)	p value
Annual rate of change (g/L per year; day 1 to month 24)	-1.51 (0.25)	-2.26 (0.27)	0.75 (0.03 to 1.47)	0.0210 (one-sided)
Annual rate of change (g/L per year; month 24 to 48)	-1.63 (0.27)	-1.26 (0.29)	-0.37 (-1.16 to 0.42)	0.8233 (one-sided)
Absolute change (g/L; day 1 to month 48)	-5.62 (0.62)	-6.28 (0.65)	0.67 (-1.09 to 2.42)	0.4530 (two-sided)
Percentage change (day 1 to month 48)	-12.2% (1.48)	-15.0% (1.54)	2.77 (-1.37 to 6.92)	0.1879 (two-sided)

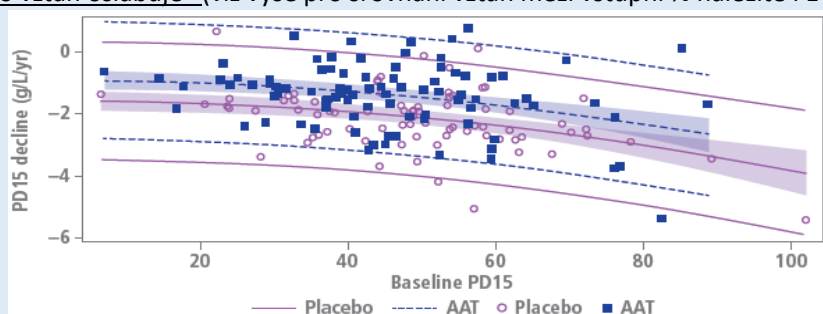
Results were calculated in the RAPID-RCT and RAPID-OLE populations using data from the mixed-effects regression model applied to each trial separately (ie, the RAPID-OLE intention-to-treat population). The significance level was set to 0.025 for one-sided p values and to 0.05 for two-sided p values. *One of the 76 patients in the early-start group had a missing CT scan and was therefore not included in the analysis.

Další hodnocené klinické parametry (exacerbace (viz pozn. 62), symptomy onemocnění a funkční stav (např. SGRQ skóre – viz pozn. 61)) studie RAPID, byly hlášeny jako sekundární výsledky; rozdíly mezi skupinami však nedosáhly statistické významnosti pro žádný z těchto výsledků kromě poměru FEV_1 k FVC (výsledky poměru FEV_1 k FVC by však měly být interpretovány opatrně kvůli riziku zvětšení chyby I. typu)⁷¹ – viz podrobněji Přílohu č. 29 a také výše informace uvedené v přehledu studií. Prakticky všichni pacienti v obou léčebných skupinách zaznamenali alespoň 1 nežádoucí příhodu; nicméně přerušení kvůli nežádoucím účinkům bylo nízké, což naznačuje, že **bezpečnostní profil léčby AAT lze považovat za přijatelný** - nežádoucí účinky související s dýcháním byly běžně hlášeny a v některých případech byly numericky vyšší u AAP než u placebo (může se však jednat o náhodné kolísání kvůli malé velikosti vzorku), **výskyt závažných nežádoucích příhod byl mezi oběma skupinami podobný**⁷¹, během RAPID-OLE nebyly zjištěny žádné bezpečnostní obavy spojené s léčbou AAT⁷⁹ - viz Přílohu č. 29. Mezi 1. dnem a 48. měsícem ve studii RAPID-OLE nebyly zjištěny žádné významné změny v plicních funkcích či SGRQ skóre mezi skupinami „Early Start“ a „Delayed Start“ - ačkoli studie nebyla určena pro průkaz takové korelace, **RAPID-OLE konzistentně detekovala středně silné až slabé, či významné 4leté korelace mezi změnou ztráty plicní denzity při TLC a hodnotami spirometrie**⁷⁹ – viz Přílohu č. 30 a také pozn. 69.

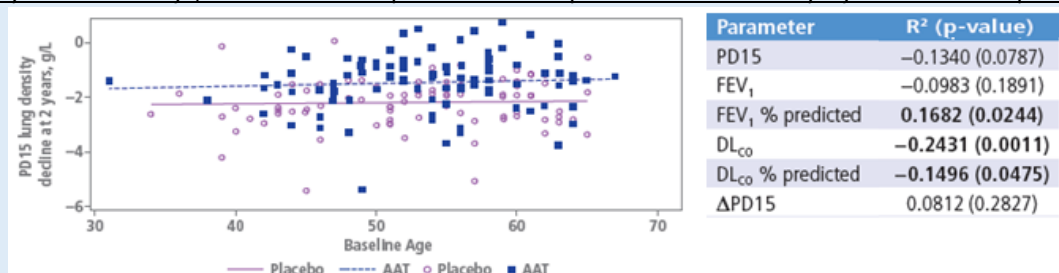
Ze studií RAPID bylo provedeno také **několik post-hoc analýz**. Dle jedné z nich (z roku 2017⁸¹) bylo zjištěno, že výchozí % náležité hodnoty FEV_1 pac. neovlivňovalo změny v ročních mírách poklesu denzity plic PD15 (viz níže obrázek dle zdroje pod pozn. 81; $p=0,1015$, viz výše diskuse nad tématem vstupní % náležité hodnoty FEV_1 pro zahájení augmentace AAT a níže pozn. 17), podobné výsledky byly pozorovány, když byla analýza opakována dle vstupní hodnoty DL_{CO} (viz pozn. 18):



Kvadratický vztah mezi vstupní hodnotou PD15 a poklesem PD15 (analyzovaný post hoc v roce 2019⁸³) naznačuje, že u pac. s AATD a dobře zachovanými plicemi na CT (tj. s vyšší vstupní plicní denzitou) dochází ke zrychlené ztrátě plicní tkáně – ve studii RAPID to bylo patrnější u pac. léčených placebem než u pac. léčených AAT (viz níže obrázek dle zdroje pod pozn. 83 – vstupní hodnota PD15 byla významná pouze ve skupině s placebem ($p < 0,0001$ pro obě proměnné), což naznačuje, že účinek terapie AAT tento vztah oslabuje⁸³ (viz výše pro srovnání vztah mezi vstupní % náležité FEV_1 a změnou PD15):



Jiná post-hoc analýza⁸² zase **nenalezla žádný důkaz, že by rychlost ztráty denzity plic byla ovlivněna věkem** ($p=0,7799$, **CAVE!** velká většina pac. ale byla mezi 45-65 rokem!), naproti tomu jiné parametry plicních funkcí (viz níže tabulku dle⁸² s vyznačením významných korelací) **vykazovaly korelace s věkem** (viz pro srovnání Přílohu č. 24 jinou studii pro věk vs FEV_1), tato analýza také ukazuje, že účinnost terapie AAT není nepříznivě ovlivněna zvyšujícím se věkem pacienta⁸²:



Další post hoc analýza⁵⁰ studií RAPID ukazuje, že augmentační terapie může být spojena s odhadem zisku 5,6 let života ve srovnání s pac., kteří léčbu nedostávali (16,8 vs 11,2 – což odpovídá RR cca 0,67 – viz výše pro srovnání studie sledující přežití), a to na základě extrapolace dat do dosažení prahu PD15 cca na hl. 20 g/l (viz Přílohu č. 7 pro hodnoty PD15) jako průměr. PD15 u 7 pac., kteří ukončili studii kvůli respir. selhání, úmrtí nebo transplantaci plic)⁵⁰ – viz podrobněji Přílohu č. 28.

Navzdory více než 30leté historii augmentační léčby s alfa-1-antitrypsinem stále (dle přehledu z roku 2023⁵⁷) ale existují spory o její klinické účinnosti, hlavně kvůli omezeným důkazům z velkých placebem kontrolovaných randomizovaných klinických studií. Kromě toho, vzhledem k velké variabilitě v závažnosti a vývoji emfyzému u pacientů s AATD, existují určité nejistoty ohledně toho, koho a kdy léčit a zda by měli také pacienti s respiračními onemocněními jinými než emfyzém nebo s genotypy jinými než PI*ZZ či nulovými variantami podstoupit léčbu⁵⁷. Dokonce i dostupné pokyny týkající se AATD nejsou často v důležitých jednotlivých doporučeních souhlasná⁵⁷ – viz podrobněji Přílohu č. 14.

Specifikace metodiky FE analýzy:

- Byly provedeny CEA i BIA analýza.
- CEA analýza byla prováděna pro celoživotní horizont/ do doby provedení transplantace plic (viz podrobněji pozn. 86) v kombinovaných scénářích (viz podrobněji pozn. 87): (1) 16 let délky podávání LP RESPREEZA, (2) 14 let délky podávání LP REZPREEZA, (A) míra transplantace plic u pacientů po progresi onemocnění 50%, (B) míra transplantace 50%.
- Analýza byla provedena z perspektivy nemocnice – jako jednotkové ceny byly použity údaje z lékárenského SW FN Olomouc k datu 8. 4. 2024 (viz podrobněji Přílohu č. 32), s tím, že pro LP RESPREEZA byla použita dle číselníku VZP dostupného z téhož lékárenského SW k datu 8. 4. 2024 (jednot. ceny všech sil LP RESPREEZA jsou aktuálně v takové výši, že u všech je stejná cena přepočítaná na 1g AAT – viz Přílohu č. 32). Pro FE analýzy byla ve všech scénářích (viz podbod uvedený výše) použita tzv. „neoptimističtější“ varianta („the best case“), a to započítáním tzv. „nejvíce nákladově možné“ standardní léčby „SOC“ (tj. společné užívání inhal. LABA/LAMA/IKS+theofylin+roflumilast) – viz Přílohu č. 32.
- Do nákladů za léčbu byly také započítány: náklady na transplantaci plic (viz podrobněji níže pozn. 86 a Přílohu č. 21).
- BIA analýza byla provedena pro předpokládaný počet pacientů 12 (viz žádost pod pozn. 4) a to jen pro 1 rok.
- U CEA analýzy byla použita míra roční diskontace nákladů ve výši 3 % při stále stejných jednotkových cenách LP (viz Přílohu č. 32).

Výsledky CEA:

LP RESPREEZA+SOC vůči SOC⁸⁷ (tj. inhalační LABA/LAMA/IKS + theofylin + roflumilast) z celoživotní perspektivy při vstupním FEV₁ 35-70% a věku pacienta kolem 54 let, se vstupní hladinou AAT pod 11μM a s emfyzémem se vstupní CT denzitou plic kolem 46g/l (viz Přílohy č. 26 a 28) - tzv. **"the best case"⁸⁷**

účinnost :
cca max. 2x vyšší

CAVE! absol. přínos ale může být pravděpodobně 3-5 let přežití/ života bez transpl. plic (Tx) navíc!

náklady:
cca 18 - 30x vyšší

CAVE! poměr bude nižší s rostoucí mírou zastoupení pacientů s "Tx" při progresi!



CAVE! Výskyt závažných nežádoucích příhod byl mezi oběma skupinami (tj. RESPREEZA + SOC vs samotná SOC) ve studii RAPID podobný!

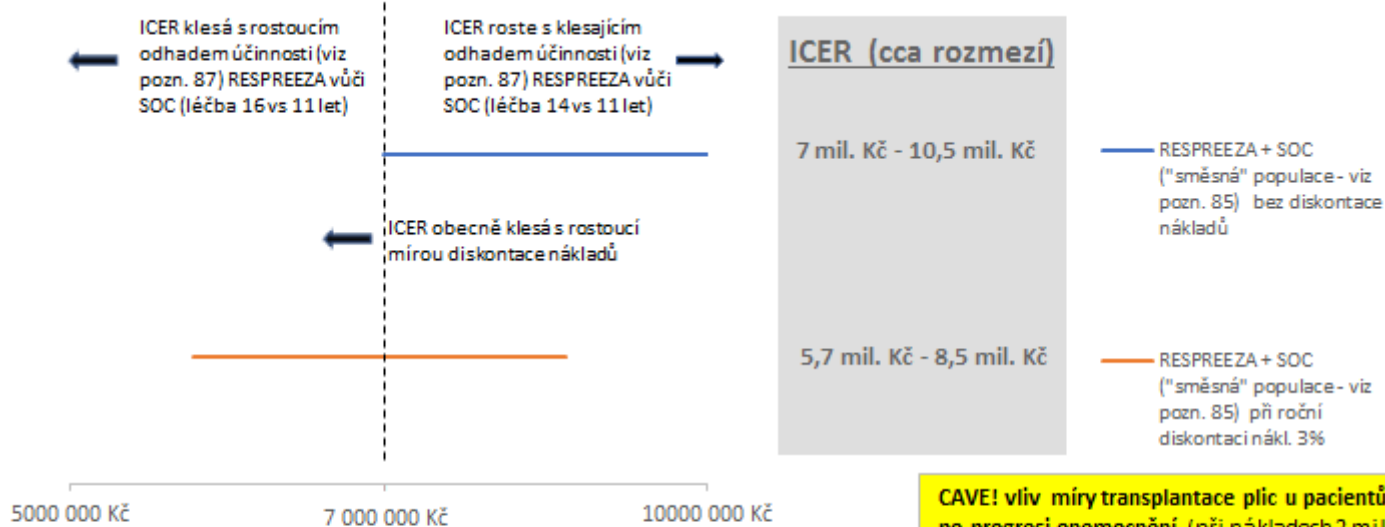
RESPREEZA je aktuálně jedinou substituční léčbu deficitu AAT.

Aktuálně platná úhradová kritéria augmentační léčby AAT v ČR jsou ale v hodnotě FEV₁ striktnější (tj. hodnota FEV₁ má být méně než 60 % náležité hodnoty - viz podrobnější informace výše v odstavci „Stav LP v ČR ...“), ve vstupní hladině AAT zase mírnější (tj. pod 50-80 mg/dl - 80mg/dl odpovídá cca 20 μM- viz podrobnější informace výše v odstavci „Stav LP v ČR ...“)!

Výchozí % náležité hodnoty FEV₁ u pacienta neovlivňuje změnu v roční míře poklesu CT denzity plic "PD15" (viz podrobněji Přílohu č. 7), u pacientů s AATD a dobře zachovanými plícemi na CT (tj. s vyšší vstupní plicní denzitou) dochází pravděpodobně ke zrychlené ztrátě plicní tkáně (ve studii RAPID to bylo patrnější u pacientů léčených placebem než u pacientů léčených AAT) - viz výše výsledky post hoc analýz studií RAPID!

Při výše uvedených přibližných vstupních charakteristik pacientů bude **nejpravděpodobnější délka užívání LP RESPREEZA někde mezi 10-20 lety**. U CEA analýzy byla použita míra roční diskontace nákladů ve výši 3% při stále stejných jednotkových cenách LP (viz Přílohu č. 32), do nákladů byly také započítány náklady na transplantaci plic po významné progresi onemocnění (viz podrobněji Přílohu č. 21 a pozn. 86).

Srovnání rozmezí ICER Kč za 1 rok života navíc/do doby transplantace ("Tx") plic vůči SOC⁸⁷



→ kolik Kč vynaložím navíc při použití LP RESPREEZA se SOC pro přežití 1 roku života navíc či 1 roku života navíc do provedení transplantace plic vůči samotné SOC⁸⁷

CAVE! odhad ICER byl proveden zejména dle extrapolací studií RAPID (viz pozn. 87)!

CAVE! vliv míry transplantace plic u pacientů po progresi onemocnění (při nákladech 2 mil. Kč za transplantaci - viz pozn. 86) na hodnotu ICER je marginální (méně než 1%)!

PRO SROVNÁNÍ: bodová hodnota ICER v parametru ročního poklesu CT denzity plic "PD15" (viz Přílohu č. 7) dle studie RAPID (tj. kolik Kč vynaložím navíc při použití LP RESPREEZA se SOC pro dosažení snížení poklesu denzity plic o 1g/l za 1 rok (dle Přílohy č. 30 to může odpovídat zachování cca 3-4 % náležité hodnoty FEV₁) vůči samotné SOC) činí přibližně 3 mil. Kč.

Výsledky CUA (zobrazeny jen přínosy!) dle kanadské CADTh (upraveno dle zdroje uvedeného pod pozn. 71 – Table 13): (Celkový přínos (CAVE! diskontovaný!) tedy tvoří 2,36 roku života („LYs“) navíc v průměrné utilitě 0,79 – tj. 1,86 QALY navíc. Použité utility pro jednotlivé stavy: středně těžký emfyzém - 0,82; těžký emfyzém - 0,72; velmi těžký emfyzém - 0,57; během exacerbace - 0,519, po transplantaci plic - předpokládána 0,800. Pro další detaily modelu CADTh CUA analýzy viz zdroj uvedený pod pozn. 71.)

Parameter	Respreeza	SoC	Incremental
Discounted LYs			
Total LYs	15.57	13.21	2.36
Discounted QALYs			
Total QALYs	13.12	11.26	1.86
Moderate emphysema	8.04	6.40	1.64
Severe emphysema	3.91	3.43	0.49
Very severe emphysema	0.26	0.32	-0.06
Post lung transplant	0.90	1.11	-0.21

Výsledky CUA (zobrazeny jen přínosy v QALY!) dle anglické NICE (upraveno dle zdroje uvedeného pod pozn. 88): (Poznámky k modelu NICE: diskontní míra byla v modelaci 3,5% pro náklady i přínosy, nebyla zahrnuta transplantace pacientů.)

Discounted			Incremental Undiscounted
Respreeza	BSC	Incremental	
QALY	QALY	QALY	QALY
9.690	8.190	1.500	2.766
BSC: Best supportive care, QALY: Quality-adjusted life year			

Výsledky BIA pro léčbu 12 pacientů za 1 rok:

název LP/režimu	cena za léčbu 1 pacienta za 1 rok	dopad do rozpočtu za 12 pacientů/rok (kladná hodnota = náklady navíc)
RESPREEZA + SOC ("směsná" populace - viz pozn. 85)	2 212 864 Kč	26 266 001 Kč

CAVE! cena za léčbu závisí na tělesné hmotnosti pacienta!

Pozn. 85: dle údajů o hmotnosti pacientů zařazených ve studii RAPID⁸⁴ (tj. průměr 75,9 kg se standardní odchylkou 16,2 kg, za předpokladu „normálního“ rozdělení hodnot) byly poměry v zastoupení pásem tělesných hmotností pacientů odhadnuty jako: 51-66kg 28 % pac., 67-83kg 44 % a 84-100kg 28 %.

název LP/režimu	cena za léčbu 1 pacienta za 1 rok	poměr nákladů za jeden rok léčby
standardní péče ⁸⁷ ("SOC") - tj. inhalační LABA/LAMA/IKS + theofylin + roflumilast	24 030 Kč	1,0
RESPREEZA 1g prášek pro inf. 1x (pro pac. s těl. hmot. 51-66kg)	1 751 067 Kč	72,9
RESPREEZA 1g prášek pro inf. 1x (pro pac. s těl. hmot. 67-83kg)	2 188 833 Kč	91,1
RESPREEZA 1g prášek pro inf. 1x (pro pac. s těl. hmot. 84-100kg)	2 626 600 Kč	109,3
RESPREEZA + SOC ("směsná" populace - viz pozn. 85)	2 212 864 Kč	92,1

Závěr:

Léčivý přípravek (dále jen „LP“) RESPREEZA obsahuje prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok, každé balení obsahuje prepouštěcí adaptér 20/20 (soupravu Mix2Vial) pro rekonstituci, větší balení obsahují také aplikační soupravu – viz podrobněji Přílohu č. 1. LP RESPREEZA obsahuje jako účinnou látku lidský inhibitor alfa-1-proteinasy (syn. alfa-1-antitrypsin, dále jen „AAT“ - viz podrobněji níže pozn. 6) vyrobený z plazmy lidských dárců. AAT je normální složkou lidské krve, má molekulovou hmotnost 51 kDa a patří do skupiny inhibitorů serinových proteáz² (viz podrobněji níže pozn. 42). AAT je považován za hlavní antiproteázu v dolních dýchacích cestách, kde inhibuje elastázu neutrofilů². Jedinci s deficitem endogenního AAT nejsou schopni udržet si správnou obranu proti proteázám a dochází u nich k rychlejší proteolýze alveolárních stěn, která začíná ještě před rozvojem klinicky zjevného chronického obstrukčního plicního onemocnění (dále jen „CHOPN“ - viz níže pozn. 24) ve třetí nebo čtvrté dekádě života². Držitelem registrace LP je firma CSL Behring.

Indikací LP je dle SPC: „K udržovací léčbě, která má zpomalit progresi emfyzému (pozn. autora této FE analýzy viz pozn. 23) u dospělých se zdokumentovaným těžkým deficitem inhibitoru alfa-1-proteáz (např. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), PiSZ - pozn. autora této FE analýzy viz podrobněji níže pozn. 6). Pacienti musí mít zavedenu optimální farmakologickou a nefarmakologickou léčbu a vykazovat známky progresivního plicního onemocnění (např. očekávané snížení jednosekundového usilovného výdechového objemu (FEV₁ - pozn. autora této FE analýzy viz pozn. 18), narušenou schopnost chůze nebo zvýšený počet exacerbací) podle hodnocení zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou deficitu inhibitoru alfa-1-proteáz (pozn. autora této FE analýzy: mj. i proto se jedná o centrovou léčbu – viz pozn. 21)“². Doporučená dávka LP je 60 mg/kg tělesné hmotnosti, podaných 1x týdně² (off-label jsou používána i jiná dávkovací schémata – viz podrobněji níže pozn. 7) – **CAVE! jedná se ale de-facto o celoživotní substituční (lépe řečeno augmentační) podávání!** První infuze mají být podávány pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou (viz níže pozn. 21) deficitu AAT, další infuze mohou být podávány pečovatelem nebo si je může podat sám pacient² (viz podrobněji Přílohu č. 13). Jedna injekční lahvička LP RESPREEZA je určena pouze k jednorázovému použití a LP se nemá uchovávat při teplotě nad 25 °C².

Deficience alfa-1-antitrypsinu (dále jen „AATD“) je dědičnou poruchou, která vzniká důsledkem vrozených defektů alel genu pro AAT značeného jako *SERPINA1* (viz Přílohu č. 8) - normální genotyp (značený jako PI*MM a nezpůsobující onem.AATD) se vyskytuje v 94–96 % kavkazské populace, nejčastějšími patologickými alelami jsou Z, S, které jsou obvykle nalezeny u více jak 95 % pacientů s AATD (viz podrobněji Přílohu č. 9), homozygotní kombinace (tzn. PI*ZZ) vede k nízké sérové hladině AAT, obvykle pod 0,5 g/l, tj. < 11 μM^{16,39}. Jedinci s nízkými endogenními sérovými hladinami AAT (tj. pod 11 μM) obecně vykazují významně zvýšené riziko rozvoje emfyzému (viz pozn. 23) oproti obecné populaci - genotypy PI*ZZ a PI*SZ jsou významnými

rizikovými faktory (viz Přílohu č. 10) a environmentální faktory (jako je kouření cigaret a vystavení prachu) jsou dalšími rizik. faktory, které jsou spojeny se zrychlenou progresí emfyzému⁷⁶. Klinický obraz emfyzému v důsledku AATD má mnoho společných rysů s obvyklou formou CHOPN (viz pozn. 24) – tzn. dušnost je nejčastějším příznakem, ale klinické projevy se mohou u jednotlivých pacientů značně lišit^{76,41}. Pacienti s CHOPN na podkladě AATD mají akcelerovaný pokles FEV₁ (viz podrobněji pozn. 18) v čase, který je obvykle rychlejší než u pacientů s obvyklou CHOPN, a dosahuje až 300 ml/rok¹⁶. Nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s AATD je respirační selhání (u 45–72 % případů), následované jaterní cirhózou (10–13 % případů) - u nekuřáků s genotypem PI*ZZ je tento poměr více nakloněn k jaterní cirhóze (45 : 28 % případů)¹⁶.

Vyhledávání AATD mezi pacienty s CHOPN poskytuje vyšší odhad výskytu, pro genotyp PI*ZZ se pohybuje mezi 1 - 4,5 %, zatímco výskyt heterozygotů PI*MZ může dosahovat až 17,8 %, nicméně část jedinců s deficitem bez orgánových postižení unikne pozornosti.¹⁶ Odhaduje se, že v ČR je cca 1 % ze všech pacientů s CHOPN (toto onemocnění má v ČR cca 700.000 lidí, ale přibližně 1/2 o své nemoci neví!), kteří mají AATD s genotypem PI*ZZ – jedná se tedy přibližně o nižší tisíce nemocných, ví o tom ale jen zlomek z nich²²! Podle dostupných údajů je patrné, že diagnostika AATD je obecně nedostatečná (udává se, že až u 90 % pacientů je interval 5-7 let od nástupu příznaků k potvrzení diagnózy!)^{16,40} - aktivní pátrání po AATD se doporučuje u řady skupin pacientů (viz podrobněji výše v odstavci „*Stručná charakteristika onemocnění*“).

Aktuálně je Klinikou plicních nemocí a TBC FN Olomouc předpokládán⁴ počet pacientů pro LP RESPREEZA v daném roce 12 – CAVE! jedná se ale de-facto o celoživotní substituční (lépe řečeno augmentační) podávání! Celkové množství pacientů s AATD indikovaných pro léčbu AAT se (dle informací žádající kliniky) v ČR nezmění, zdravotním pojišťovnám se nezvýší náklady na léčbu, jen stávající pacienti (a noví) se přesunou do jednotlivých regionálních center (viz podrobněji pozn. 21) u velkých fakultních nemocnic – je předpoklad přesunu asi 10 pac. do FN Olomouc z okolního regionu, pokud bude možno zajišťovat předepisování (již nyní na Klinice plicních nemocí a TBC probíhá ambulantní aplikace léčby LP RESPREEZA u 2 nemocných, ale musí jim být občas zajištěna návštěva centra v Praze kvůli kontrole a předpisu LP, protože zatím to jinak nelze)⁴.

LP RESPREEZA získal registraci¹ (centralizovaným postupem EMA pro EU) dne 20. 8. 2015, CAVE! centralizovaným postupem EMA není aktuálně žádný jiný LP s AAT na úrovni EU, ani národní procedurou na úrovni ČR registrován (viz také Přílohu č. 2)! LP má pro danou indikaci úhradu ze zdravotního pojištění - SUKL stanovil² uvedenému léčivému přípravku preskripční omezení „S“ a indikační omezení „P“ s následujícími podmínkami úhrady: „u nemocných s CHOPN stadia II-IV (viz pozn. 24), kteří splňují všechna dále uvedená kritéria: (1) geneticky prokázaný defekt anti-1-antitrypsinu, (2) u homozygotů přítomnost alely PI*ZZ nebo PI*null (pozn. autora této FE analýzy viz podrobněji níže pozn. 6), u heterozygotů přítomnost alely PI*MZ nebo PI*SZ (pozn. autora této FE analýzy viz podrobněji níže pozn. 6), kde je nutno současně prokázat sníženou sérovou konc. anti-1-antitrypsinu pod 50-80 mg/dl (pozn. autora této FE analýzy viz Přílohu č. 10), (3) hodnota FEV₁ (pozn. autora této FE analýzy viz pozn. 18) méně než 60 % náležité hodnoty, (4) současná absence nikotinismu (pozn. autora této FE analýzy viz podrobněji níže pozn. 8).“ Podle Standardu pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN s prokázanou AATD v ČR z roku 2019¹⁶ je ale k indikaci AAT doporučena širší skupina pacientů – viz podrobněji informace uvedené výše v odstavci „*Stav LP ...*“.

Pacienti s CHOPN na podkladě AATD by měli být obecně léčeni stejně jako pacienti s obvyklou CHOPN – tzn. léčba by měla zahrnovat všechny modalities, včetně intervence k zanechání kouření, vakcinace, farmakoterapii (zejména bronchodilatační léčbu – viz podrobněji Přílohu č. 16), dlouhodobou domácí oxygenoterapii (tzv. „DDOT“) u chronicky hypoxemických pacientů (podle platných doporučení) a nefarmakologické postupy s důrazem na program ambulantní plicní rehabilitace¹⁶. Také exacerbace onemocnění CHOPN se léčí shodně, bez ohledu na AATD, vzhledem k tomu, že se jedná většinou o pacienty středního věku, jsou tito po dosažení indikačních kritérií obvykle zařazeni k transplantaci plic (viz podrobněji níže pozn. 54)¹⁶. Augmentační terapie AAT (tj. v ČR nyní jen LP RESPREEZA) je v současnosti jedinou léčbou s prokázaným efektem modifikujícím onemocnění u pacientů s AATD, jak dokazují klinické studie s poměrně robustními daty a výsledky⁵⁰ – viz výše přehledy studií uvedené v odstavci „*Postavení léčiva v ...*“.

U LP RESPREEZA se konkrétně jedná o (registrační) dvě studie fáze 3, a to RAPID⁷⁸ (jednalo se o dvojité zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, s celkem 180 pacienty a trvající 2 roky) a RAPID-OLE⁷⁹ (to byla otevřená, nekontrolovaná studie u pacientů ze studie RAPID, celkem jich bylo 140, všichni pacienti dostávali intravenózně AAT v augmentační dávce 60 mg/kg 1x týdně (jako ve studii RAPID) po

dobu až 2 let)⁷⁶ - viz podrobněji Přílohy č. 25 a 26. **Během studie RAPID byl po 24 měsících pokles CT hustoty plic (tzv. „PD15“ - viz Přílohy č. 7 a 25) při celkové kapacitě plic významně snížen u pacientů užívajících AAT terapii ve srovnání s placebem (-1,51 oproti -2,26 g/l/rok, p=0,033) - to ukazuje, že léčba AAT může u těchto pacientů lépe zachovávat plicní tkáň⁷¹.** Studie RAPID nepřinesla jasné informace, pokud jde o účinnost AAT na výsledky přežití a transplantaci plic, protože velikost vzorku pacientů byla relativně malá a sledování mělo omezenou dobu trvání vzhledem k pomalé progresi tohoto onemocnění. Další důležité klinické výsledky, jako jsou exacerbace a vliv na kvalitu života, byly hlášeny jako sekundární výsledky, rozdíly mezi skupinami však nedosáhly statistické významnosti pro žádný z těchto parametrů, kromě poměru FEV₁ k FVC (viz Přílohu č. 29). Ve studiích RAPID **nebyl identifikován žádný významný negativní bezpečnostní signál.** Výsledky studie RAPID-OLE naznačují dlouhodobé udržení účinku déle než 48 měs.; úroveň spolehlivosti dat je však ovlivněna několika omezeními, včetně otevřené nekontrolované studie dlouhodobého prodloužení užívání AAT.⁷¹ Následně bylo provedeno několik post-hoc analýz ze studií RAPID – viz výše odstavec „*Postavení léčiva v ...*“. Post hoc analýza⁵⁰ ukazuje, že augmentační terapie AAT může být spojena s odhadem zisku 5,6 let života ve srovnání s pac., kteří léčbu nedostávali (16,8 vs 11,2, což odpovídá RR cca 0,67 – viz výše pro srovnání observační studie sledující přežití pacientů), a to na základě extrapolace dat do dosažení prahu „PD15“ cca na hladině CT denzity 20 g/l – viz podrobněji Přílohu č. 28. **Navzdory více než 30leté historii augmentační léčby s alfa-1-antitrypsinem stále (dle přehledu z roku 2023⁵⁷) ale existují spory o její klinické účinnosti, hlavně kvůli omezeným důkazům z velkých placebem kontrolovaných randomizovaných klinických studií. Kromě toho, vzhledem k velké variabilitě v závažnosti a vývoji emfyzému u pacientů s AATD, existují určité nejistoty ohledně toho, koho a kdy léčit a zda by měli také pac. s respiračními onemocněními jinými než emfyzém nebo s genotypy jinými než PI*ZZ či nulovými variantami podstoupit léčbu⁵⁷. Dokonce i dostupné pokyny týkající se AATD nejsou často v důležitých jednotlivých doporučeních souhlasná⁵⁷ – viz podrobněji Přílohu č. 14.**

Výsledky analýzy nákladové efektivity (tzv. „CEA“ – pro podrobný popis metodiky viz výše odstavec: „*Specifikace FE analýzy*“):

- z celoživotního horizontu **(nejpravděpodobnější délka užívání LP RESPREEZA bude někde mezi 10-20 lety) bude RESPREEZA se SOC vůči samotnému SOC max. cca 2x účinnější, ale cca 18-30x nákladnější, CAVE! LP RESPREEZA je ale aktuálně v ČR jedinou substituční léčbou deficitu AAT!,**
- hodnoty ICER RESPREEZY se SOC vůči SOC se pohybují v řádech mil. Kč (viz výše „*Výsledky*“),
- **absolutní přínos RESPREEZY (kromě snížení rychlosti poklesu CT denzity plic a tím pravděpodobně i spirometrického parametru FEV₁) ale může být pravděpodobně i 3-5 let přežití navíc či života bez transplantace plic navíc!**

Výsledky analýzy dopadu do rozpočtu při použití RESPREEZY u 12 pacientů za 1. rok (tzv. „BIA“ – pro podrobný popis metodiky viz výše odstavec: „*Specifikace FE analýzy*“):

- **cena za léčbu LP RESPREEZA závisí na tělesné hmotnosti pacienta (oproti pásmu 67-83 kg s náklady cca 2,2 mil. Kč/pacienta/rok to činí u pásem 51-66 kg, resp. 84-100 kg ± 20 %),**
- **při použití rozptylu ± 10 % se bude dopad do rozpočtu při léčbě 12 pacientů RESPREEZOU po celý rok pohybovat mezi cca 23 až 29 miliony Kč navíc.**

Zpracoval: Mgr. Jaroslav Duda

10. 4. 2024

Poznámky a literatura:

1. Dle <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/respreeza> z 29. 1. 2024
2. Přehled léčiv (SPC, úhradové podmínky) na www.sukl.cz k 11. 3. 2024
3. Přehled správních řízení na www.sukl.cz.
4. RESPREEZA. Žádost Kliniky plicních nemocí a TBC FN Olomouc o schválení nového léčivého přípravku z 25.1.2024
5. Rozhodnutí SUKLu o ve společném řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky alfa-1 antitrypsin (B02AB02), tj. RESPREEZA 1000mg - staženo ze SŘ pod sp. zn. SUKLS205135/2016 ze zdroje uvedeného výše pod pozn. 3.

6. **Alfa-1-antitrypsin (dále jen „AAT“) je protein (patří mezi tzv. SERPINy - viz pozn. 42), který je syntetizován v hepatocytech, střevních a plicních alveolárních buňkách, v neutrofilech, makrofázích a v rohovce.** Játra produkují přibližně 34 mg AAT na kilogram tělesné hmotnosti za den, což vede k plazmatické hladině 0,9 až 1,75 mg na mililitr, s poločasem rozpadu 3 - 5 dnů⁴⁰. AAT je syntetizován v endoplazmatickém retikulu a vylučován Golgiho aparátem⁴⁰. **AAT inhibuje neutrofilní elastázu, která, když není regulována, může štěpit mnoho strukturálních proteinů plic a také proteiny přirozené imunity⁴⁰. AAT se také váže na další proteiny, mastné kyseliny a ztráta nebo snížení těchto jeho funkcí v důsledku nedostatku AAT může zvýšit zánět⁴⁰.** Kromě svých antielastázových vlastností má AAT důležité imunomodulační a protizánětlivé funkce – např. AAT upreguluje expresi protizánětlivého receptorového antagonisty pro cytokin interleukin (IL)-1 a tak blokuje uvolňování IL-1 a TNF- α ve stimulovaných mononukleárních buňkách periferní krve (během týdne může augmentační terapie AAT snížit hladiny IL-8 v séru, během jednoho měsíce se ukázalo, že současná standardní dávka 60 mg/kg týdně významně snižuje aktivitu elastázy ve sputu a hladiny chemoatraktantu leukotrienu B4 ve sputu a byl pozorován trend ke snížení myeloperoxidázy ve sputu a IL-8)⁵⁰. Stav „hyperaktivity“ neutrofilů, popsáný u pacientů s deficitem AAT, lze zmírnit in vivo podáváním augmentační terapie, AAT také působí na plicní endotel, který je aktivním účastníkem zánětlivé reakce, tím, že pomáhá při řešení chronického zánětu - někteří jedinci stále vykazují reziduální systémový a plicní zánět, který lze dále zlepšit zvýšeným dávkováním AAT na 120 mg/kg za týden (viz níže pozn. 7)⁵⁰.
- Deficience α 1-antitrypsinu (dále jen „AATD“) je dědičnou poruchou, poprvé popsanou v roce 1963 Laurellem a Erikssonem, která vzniká důsledkem vrozených defektů alel genu pro AAT, označovaného jako tzv. SERPINA1, gen je lokalizovaný na chromozómovém segmentu 14q31-32.3 (viz Přílohu č. 8)^{16,39}. Tento genový lokus se dříve nazýval lokus inhibitoru proteázy (tzv. „PI“) a tato nomenklatura se stále používá k popisu různých genotypů spojených s mutacemi v SERPINA1³⁹. Nejčastější deficientní alelou je tzv. „PI*Z“, která v homozygotní kombinaci (tzv. PI*ZZ) vede k nízké sérové koncentraci AAT, obvykle pod 0,5 g/l (tj. < 11 μ M – viz Přílohu č. 10)^{16,39}. Měření hladiny AAT by mělo být doprovázeno hodnocením CRP, protože AAT je reaktant akutní fáze, který se zvyšuje během infekce nebo zánětu - hladina v séru $\geq$ 1,1 g/l při normální hladině CRP může být považována za důkaz normálního stavu AAT³⁹, viz také informace výše v odstavci „Stručná charakteristika onemocnění“.** Isoelektrickými testy (tzv. „isoelectric focusing“) bylo dosud identifikováno přes 100 genetických variant AAT - alely byly označeny podle rychlosti, se kterou se molekuly proteinů (varianty AAT) pohybují podle isoelektrického pH gradientu (Z je nejpomalejší)¹⁶. Normální fenotyp je PI*MM (ten nezpůsobuje onemocnění AATD) se vyskytuje v 94–96 % kavkazské populace¹⁶. Nejčastějšími patologickými alelami jsou Z, S, mnohem méně pak F, I, Malton, Wurzburg a další, ve vzácných případech se vyskytuje nulová alela, která nevede k tvorbě žádného AAT^{16,39} – viz podrobněji Přílohy č. 9 a informace uvedené níže v této poznámce. Genotypizace se pak provádí identifikací specifických alel v DNA, např. testy polymerázové řetězové reakce nebo sekvenováním genů⁴¹.
- Hladiny AAT mohou u osob s normálním genotypem inhibitoru proteinázy (PI) během reakce akutní fáze stoupnout o 100 %, ale u osob s těžkými alelami deficitu je zvýšení výrazně zmírněno⁴⁰. Alely závažného deficitu AAT (viz dále níže v této poznámce) neovlivňují syntézu, ale způsobují, že přibližně 70 % mutančního AAT je degradováno v endoplazmatickém retikulu v hepatocytech, 15 % je secernováno a 15 % tvoří uspořádané polymery - tyto polymery jsou částečně degradovány autofagií a malé množství je vylučováno, ale část přetrvává v endoplazmatickém retikulu jako inkluze, které jsou pozitivní na barvení kyselinou jodistou se Schiffovým činidlem (tzv. PAS) a jsou odolné vůči diastáze; takové inkluze jsou histologickým charakteristickým znakem onemocnění⁴⁰ (viz obrázek výše v odstavci „Stručná charakteristika onemocnění“).** U osob s AATD je AAT inaktivován v plicích nejen oxidací, ale také proteolytickým štěpením a polymerací, kromě toho má polymerizovaný tzv. „Z“ AAT zřetelný prozánětlivý účinek a působí jako silný chemoatraktant neutrofilů - u osob s AATD je tedy zvýšený počet neutrofilů, aktivita proteázy není tlumena a rozvíjí se náchylnost k infekci, k struktur. poškození⁴⁰.
- Varianty AAT fenotypu lze obecně kategorizovat do čtyř základních skupin: (1) Normální alely** jsou spojeny s normálními hladinami AAT a normální funkcí (rodina normálních alel se označuje jako M a normální genotyp je MM). **(2) Deficitní alely** (viz Přílohu č. 9) jsou spojeny s hladinami AAT v plazmě nižšími než 35 % průměrné normální hladiny (nejběžnější deficitní alela spojená s emfyzémem je alela Z). **(3) Tzv. nulové alely** (viz Přílohu č. 9) vedou k tomu, že v plazmě je nedetekovatelný protein AAT, jedinci s nulovým genotypem jsou nejméně častí a jsou v riziku pro nejzávažnější formu přidruženého onemocnění plic, nikoli však onemocnění jater! **(4) Dysfunkční alely** produkují normální množství proteinu AAT, ale protein nefunguje správně (např. PI*F - viz Přílohu č. 9)⁴¹.
7. **Dávkovací schémata u LP RESPREZZA.** Jediným schváleným režimem pro pacienty s AATD jsou týdenní intravenózní infuze AAT (60 mg/kg) - tento režim udržuje minimální hladiny AAT v séru nad ochranným prahem (tj. 0,5 g/L či 11 μ M) během celého týdne i dlouhodobě. Hladiny AAT v séru jsou konzistentněji nad ochranným prahem při týdenních infuzích než při dvoutýdenní nebo měsíční léčbě, ačkoli rozdíly v klinických výsledcích nebyly formálně hodnoceny. Týdenní návštěvy zdravotnického střediska však mohou pro pacienty představovat nepohodlí a mohou vést ke ztrátě adherence k léčbě. Léčba vysokými dávkami AAT (120 mg/kg) byla hodnocena v pilotní klinické studii – tento režim obnovil hladiny AAT v séru nad 25 μ M. **Podobně i studie SPARTA** (jedná se o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou klinickou studii fáze III), **kteřá v současné době probíhá a hodnotí dva dávkovací režimy AAT (60 a 120 mg/kg týdně) versus placebo. Důvodem pro vyhodnocení vyšší dávky je to, že hladiny AAT u pacientů s AATD léčených standardní dávkou (tj. 60 mg/kg týdně) jsou stále pod normálním rozmezím u zdravých jedinců. Podobně lze adekvátních minimálních koncentrací AAT dosáhnout podáváním 120 mg/kg každé 2 týdny. Dávka 180 mg/kg každých 21 dní dosahovala**

pouze 67 % celkového času nad ochranným prahem v hodnotě 60 mg/dl. Měsíční režim byl hodnocen ve studii s devíti pacienty s AATD (osm Pi*ZZ a jeden Pi*Znull) - AAT v dávce 250 mg/kg účinně zvýšilo hladiny AAT v séru nad ochranné limity až do další dávky a dlouhodobě. Nicméně vědecké důkazy pro infuze AAT podávané jednou za dva týdny a jednou za měsíc jsou omezené a podle randomizované kontrolované studie, ve které pacienti dostávali infuze AAT (250 mg/kg) ve 4týdenních intervalech, byly průměrné hladiny AAT ve 28. dni pod ochranným prahem.⁵⁶

Hladiny AAT v séru se mezi různými genotypy překrývají – viz Přílohu č. 10.

8. **Kouření** tabákových výrobků je významným rizikovým faktorem pro vznik a progresi emfyzému, proto se důrazně doporučuje, aby pacient přestal kouřit a vyhýbal se prostředí, kde se vyskytuje tabákový dým². **Oxidanty v cigaretovém kouři mohou dále snižovat funkčnost PI*Z alely alfa-1-antitrypsinu (viz výše pozn. 6) oxidací jeho aktivních methioninů a zvýšením polymerace, což znamená, že i to jeho nízké funkční množství u pacientů s deficitem alfa-1-antitrypsinu není schopno inhibovat neutrofilní elastázu⁴⁰.**
9. López-Campos JL, et al. Implications of a Change of Paradigm in Alpha1 Antitrypsin Deficiency Augmentation Therapy: From Biochemical to Clinical Efficacy. *J. Clin. Med.* 2020 (9), 2526: 1-19 - doi:10.3390/jcm9082526
10. SUKL. Návrh změny výše a podmínek úhrady z moci úřední léčivých přípravků obsahujících alfa-1 antitrypsin (ATC kód – B02AB02) ze dne 28.4.2010 - revize systému úhrad 2009. Staženo ze SŘ pod sp. zn. SUKLS5397/2010 ze zdroje uvedeného výše pod pozn. 3.
11. Chlumský J., Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN s prokázanou deficiencí alfa-1 antitrypsinu (AATD), Alfa1.cz Zveřejněno: pátek 4. listopadu 2016. Dostupné na: <https://alfa1.cz/index.php/pro-zdravotniky/standard-pro-diagnostiku-a-lecbu-pacientu-s-chopn-na-podklade-aatd>
12. Hutchison PJ, Hogarth DK. BMJ Best Practice. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Last updated Jul 02,2015 – citováno ze zdroje uvedeného výše pod pozn. 5
13. RESPREEZA 4000mg a 5000mg. Souhrn údajů o stanovené maximální ceně a výši a podmínkách úhrady - příloha sdělení o NPM. Staženo ze SŘ pod sp. zn. SUKLS241897/2022 ze zdroje uvedeného výše pod pozn. 3.
14. Miravittles M, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700610 - doi.org/10.1183/13993003.00610-2017.
15. Horváth I, et al. Diagnosis and management of α 1-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00171-2018 - doi.org/10.1183/23120541.00171-2018
16. Chlumský J. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN s prokázanou deficiencí Alfa-1 Antitrypsinu (AATD) - aktualizace 2019. Dostupné na: <https://www.plicnikarstvi.cz/guidelines/>
17. **Podávání alfa-1-antitrypsinu** pacientům s FEV₁ (viz pozn. 18) pod 30 a nad 60 % náležité hodnoty bylo v minulosti považováno za málo účinné, nejspíše díky faktu, že pokles FEV₁ není u pacientů s CHOPN (viz podrobněji níže Přílohu č. 24) lineární v čase. I když nyní není stanovena jednoznačná hranice pro zahájení augmentační léčby (viz podrobněji informace výše v odstavci „Stav LP v ČR k ...“), panuje všeobecná shoda na tom, že léčba se má zvážit u těch nemocných s poměrem FEV₁/FVC (viz pozn. 18) pod 70 %, FEV₁ (viz pozn. 18) pod 80 % normy, a poklesem TL_{CO} (viz pozn. 18) pod 80 % normy nebo poklesem denzity plicní tkáně (LAA vyšší než 5 % - viz pozn. 19). Ačkoliv u hraničních případů lze zvolit vyčkávací/sledovací strategii ke zjištění dynamiky známek plicního emfyzému, je tento postup potenciálně rizikový.¹⁶
18. **Funkční vyšetřování plic (dále jen „PFT“) posuzují tři funkční vlastnosti plic:** 1) Proudění vzduchu (inspirační a expirační) – vyšetřuje se spirometrií (viz níže pozn. 29); 2) Objemy a kapacity plic – např. celková kapacita plic (TLC), reziduální objem (RV) a funkční reziduální kapacita (FRC) (viz Přílohy č. 4 a 20) – vyšetřuje se spirometrií a některé objemy pak jen bodypletysmografií (viz níže informace k FRC); 3) Alveolo-kapilární přenos plynu (měření absorpce oxidu uhelnatého (CO) v průběhu času), vyjádřený jako transferová kapacita plic pro CO (TL_{CO}), nebo i difúzní kapacita plic pro CO (DL_{CO}). **Abnormality v těchto třech funkčních vlastnostech jsou konvenčně klasifikovány jako obstrukční porucha, restriktivní porucha, resp. omezení nebo poruchy přenosu plynů. Dle Standardu ERS/ATS z roku 2021 se doporučuje používat horní (upper limit of normal ULN) a dolní (lower limit of normal LLN) limit normy.** LLN odpovídá 5. percentilu zdravé populace (tj. z-skóre odpovídá -1,645 směrodatné odchylky („SD“)) a ULN odpovídá 95. percentilu (tj. z-skóre odpovídá +1,645 SD). Percentilové limity představují standardizovaný a nezaujatý přístup k identifikaci hodnot mimo rozsah výsledků očekávaných u normální populace. Hodnoty mimo tento interval lze použít k identifikaci jedinců s neobvykle nízkými nebo vysokými výsledky. (Toto však nutně nemusí znamenat nemoc daného jedince. Výsledek se může vyskytnout i u zdravého avšak s pravděpodobností nižší než 5%). **Důrazně se nedoporučuje používat dosud často používané mezní hodnoty 80 % predikované hodnoty pro FEV₁ (% predikované = změřené*100/náležité) a hraniční hodnotu 0,70 pro poměr FEV₁/FVC) – viz Přílohu č. 3. Procento náležitých hodnot nezohledňuje pozorované změny ve variabilitě měření související s věkem.** Tato „přibližná pravidla“ se pouze blíží LLN ve středním věku. Jednoduchost těchto mezních hodnot vedla k jejich použití napříč věkovým spektrem, což působí systematickou dezinterpretaci výsledků, zejména u žen, dětí a starších dospělých. **Obstrukční ventilační porucha je dle Standardu ERS/ATS z roku 2021 definována FEV₁/FVC (nebo VC) pod dolní hranicí normálu (LLN), která je definována jako 5. percentil normální populace - tato spirometrická definice obstrukce proudění vzduchu je v rozporu s definicemi navrženými Globální iniciativou pro chronickou obstrukční plicní nemoc (GOLD – viz Přílohu č. 3) a směrnicemi ATS/ERS pro CHOPN, které používají pevnou hodnotu FEV₁/FVC 0,7 k definování obstrukční ventilační poruchy.²⁸**

Jednotveřinová vitální kapacita (tzv. „FEV₁“ – anglicky: „forced expiratory volume in 1 second“) je objem vzduchu, který je vydechnutý při usilovném výdechu za první sekundu – viz Přílohu č. 5. **Vitální kapacita (tzv. „VC“ je přibližně stejná jako usilovná vitální kapacita – tzv. „FVC“, anglicky: „forced vital capacity“)** – součet dechového objemu, inspiračního rezervního objemu a expiračního rezervního objemu (tj. maximální nádech – maximální výdech) – viz Přílohy č. 4, 5 a 20. Člověk má ještě po výdechu normálním možnost vydechnout usilovně a tím ze sebe dostat dýchací plyny o objemu kolem 1,7 l – tento objem se nazývá **rezervní expirační objem (tzv. „ERV“ – viz Přílohu č. 4)**. Podobně je tomu i u nádechu. můžeme se nadechnout i po normálním nádechu ještě usilovně a vdechnout tak objem asi 3 l vzduchu – tomu se říká **rezervní inspirační objem (tzv. „IRV“ – viz Přílohu č. 4)**. I přes naši veškerou snahu nejsme schopni úplně vyprázdnit plic, vždy v nich zůstane asi 1,3 l vzduchu – tomuto objemu se pak říká **reziduální objem (tzv. „RV“ – viz Přílohu č. 4)**. **Celková plicní kapacita (tzv. „TLC“ – viz Přílohu č. 4)** – součet vitální kapacity a reziduálního objemu; tj. $TLC = VC + RV$. **Funkční reziduální kapacita (tzv. „FRC“ – viz Přílohu č. 4)** – objem vzduchu v plicích po volném výdechu, tj. $FRC = ERV + RV$.³¹

Stanovení reziduálních objemů (tj. RV, FRC) a tím i TLC je obtížnější (nestačí jen spirometrie), protože není možné "úplně" vydechnout – proto musí být měření reziduálních objemů prováděno jen nepřímými metodami, jako je diluční metoda s pomocí helia či „vyplavování“ dusíku kyslíkem nebo bodypletyzmografií⁵². Pokud nelze reziduální objemy změřit výše uvedenými metodami, lze např. mediánovou hodnotu TLC predikovat výpočtem (např. model GLI-2021) či nově lze použít inspirační CT – CAVE! ve studii publikované v roce 2023 v kohortě „zdravých“ jedinců predikovaná TLC výrazně nadhodnocovala hodnotu celkového objemu plic (tzv. „TLV“) odvozenou z CT vyšetření, a to s nízkou přesností a vysokou variabilitou, proto autoři studie doporučují, aby v klin. kontextu (kdy je vyžadován přesný objem plic) bylo zváženo provedení změřeného objemu plic buď CT metodou, nebo výše uvedenými metodami pro stanovení reziduálních objemů⁵³!

DL_{CO} (pojem více používaný v USA) nebo TL_{CO} je rozsah, ve kterém kyslík prochází z plicních sklípků do krve, obvykle se odkazuje na test používaný k určení tohoto parametru – obecně se DL_{CO} měří v "ml/min/kPa" a TL_{CO} se měří v "mmol/min/kPa"³². **Difuzní kapacita plic (tzv. DL_{CO})** je jedna z několika hodnot, které mohou být zjišťovány při funkčním vyšetření plic – za tímto účelem pacient vdechuje testovací vzduch s přesně stanoveným obsahem oxidu uhelnatého (CO), po vdechu a výdechu obsahuje tento testovací vzduch menší množství CO, než obsahoval původně (vzhledem k tomu, že oxid uhelnatý – stejně jako kyslík – přechází z plic do krve, je možné z příjmu CO vyvodit závěry o přestupu kyslíku)³³. **TL_{CO} je součinem koeficientu difúze (tzv. „K_{CO}“ – v mmol/kPa/min/l) a alveolárního objemu (tzv. „VA“)** – VA je objem, do kterého se zředí vzorek inertního plynu zmenšený o mrtvý prostor⁷⁰.

19. **Hlavním znakem emfyzému v CT obrazu je snížená denzita parenchymu, dávající vznik oblastem s nízkou denzitou (tzv. „LAA“ – anglicky: „low attenuation areas“). Nejlepším způsobem, jak zhodnotit závažnost emfyzému (pro korelaci CT kvantifikace emfyzému a klinických výsledků viz podrobněji pozn. 69), se ukazuje procentuální vyjádření přítomnosti těchto oblastí (tzv. „LAA%“).** Posuzování takovýchto hodnot za použití klasického prohlížečského softwaru je relativně časové náročné a je zatížené značnou individuální chybou v měření. Proto byla vyvinuta řada programů, které počítají plicní denzitu na CT řezech, nejčastěji využívající metodu „density mask“ – to zahrnuje definování přesného množství pixelů či voxelů (dle charakteru zobrazení), které mají v daném objemu denzitu nižší než určený práh. Hodnota tohoto prahu se pohybuje mezi – 856 Hounsfieldových jednotek (dále jen „HU“) do –960 HU (viz podrobněji níže pozn. 36 a Přílohu č. 7), v závislosti na plicním objemu, šíři řezu a na rekonstrukčním algoritmu. Hodnota LAA% koreluje se stupněm dušnosti.³⁵

Zátěž emfyzému na CT je obvykle vyjádřena (jak již bylo výše uvedeno) jako procento oblastí s nízkou denzitou pod danou prahovou hodnotou, přičemž vyšší hodnoty znamenají více emfyzému – typicky se používají prahové hodnoty pod –910, –950 a –960 HU (viz podrobněji níže pozn. 36 a Přílohu č. 7), které korelují s patologickým emfyzémem (první mezní bod je nejvíce akceptován pro definici mírného emfyzému, zatímco poslední dva se používají k definici těžkého emfyzému – pro korelaci CT kvantifikace emfyzému a klinických výsledků viz podrobněji pozn. 69). Velké klinické studie u pacientů s CHOPN bez AATD (jako COPDGene, SPIROMICS a ECLIPSE) většinou používaly –950 HU jako prahovou hodnotu pro definici emfyzému – tato prahová metoda je také známá jako tzv. voxelový index („VI“ – viz Přílohu č. 7). Kromě toho může být emfyzém vyjádřen jako tzv. percentilová denzita („PD“ – viz Přílohu č. 7). Například hustota 15. percentilu (tzv. „PD15“) označuje hodnotu HU, pod kterou je distribuováno spodních 15 % všech voxelů. Tento přístup byl použit ve studiích s pacienty s AATD a v jedné takové studii byl učiněn závěr, že jakýkoli percentil v rozmezí 10. až 30. (odpovídající hodnotám útlumu mezi –950 až –890 HU) je dostatečně citlivý na posouzení progresu emfyzému. Někteří výzkumníci zjistili, že ve srovnání s VI je PD15 konzistentnějším měřítkem změny hustoty plic v širokém spektru fyziologických poruch; z tohoto důvodu byl PD15 široce přijat jako standard pro hodnocení rozsahu a progresu emfyzému. Kromě toho, protože hodnoty útlumu plic (v HU) lze převést na hodnoty hustoty plicní tkáně (v g/l), a to přičtením hodnoty 1.000 k hodnotě HU (viz Přílohu č. 7), hodnoty PD15 lze také použít k lepšímu grafickému popisu úbytku plicní tkáně.⁶⁸

20. **Podávání LP RESPREZA v domácím prostředí/podání pacientem:** Např. Španělské doporučení k samoaplikaci alfa-1-antitrypsinu (dále jen „AAT“ – viz pozn. 6) z roku 2023 přehledně definuje jednotlivé kroky, doporučení pro implementaci programu samoaplikace AAT a role jednotlivých zdravotníků – nejdůležitější témata jsou: a) profil pacienta a klinické hodnocení, stanovení výběrových kritérií, která by měla zahrnovat klinická i sociální kritéria; b) role zdravotnických pracovníků, navrhované role pro specialisty v pneumologii, sestry a nemocniční lékárníky; c) školení sestrou, včetně doporučení před zahájením školení a obsahu školení; a d) logistické záležitosti a sledování, dodržování a podpora pacienta⁵⁸. Viz podrobněji Přílohu č. 13

21. Ještě v roce 2023 bylo jediným centrem v ČR akreditovaným pro léčbu pacientů s CHOPN (viz níže pozn. 24) s deficitem alfa-1-antitrypsinu (viz výše pozn. 6) jen Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze, a ta byla těmito pacienty zcela zaplněna. Proto Česká pneumologická a ftizeologická společnosti (ČPFS) usiluje o akreditaci dalších center, aby lidé, jimž alfa-1 antitrypsin chybí mohli zahájit augmentační léčbu v podobě doplnění proteinu od zdravých dárců co nejbližší svému bydlišti - v blízké budoucnosti by tedy měla vzniknout centra také v Hradci Králové, Olomouci, Brně a Plzni.²²
Dle informací MUDr. Losse z Kliniky plicních nemocí a TBC FN Olomouc⁴ z proběhlého jednání zástupců výboru ČPFS s MZ ČR je jasné, že uvedená centra budou vznikat obtížně a dlouho. Proto bylo následně domluveno, že nejprve budou podávány žádosti jednotlivých nemocnic o možnost předepisovat substituční terapii (tj. LP RESPREEZA).⁴
22. Dle: <https://www.mednews.cz/v-cesku-by-mohla-vzniknout-dalsi-centra-kde-leci-genetickou-vadu/> z 11.3.2024
23. **Emfyzém** popisuje zvětšení vzdušných prostorů distálně od terminálních bronchiolů, které je doprovázeno destrukcí stěn dýchacích cest, což je patologický nález často pozorovaný u pacientů s CHOPN (viz níže pozn. 24). Tento nález se klinicky projevuje sníženými dechovými zvuky a známkami hyperinflace plic při vyšetření nebo zobrazení; je často spojen s dušností. Emfyzém klasicky neprovází makroskopická fibróza. Zatímco emfyzém může existovat u jedinců, kteří nemají omezení proudění vzduchu, je častější u pacientů, kteří mají středně těžkou nebo těžkou obstrukci proudění vzduchu (tj. CHOPN – viz níže pozn. 24). Existují různé podtypy emfyzému, např. proximálně-acinární, **panacinární (tento emfyzém je typický pro deficit alfa-1-antitrypsinu (viz výše pozn. 6)).**²⁷ – viz Přílohu č. 6.
Plicní emfyzém u pacientů s deficitem alfa-1-antitrypsinu (dále jen „AATD“ - viz výše pozn. 6) se typicky objevuje v mladším věku (již od 3. dekády), je panacinárního typu a disproportionálně postihuje bazální partie plic (na rozdíl od běžného emfyzému kuřáků). **Klinické obtíže však nejsou pro diagnózu AATD specifické a pacienti zůstávají často nediagnostikováni, nebo je jim připisována diagnóza jiná** (např. asthma bronchiale). To je přičítáno přinejmenším částečné reverzibilitě bronchiální obstrukce (viz také níže pozn. 24) po aplikaci bronchodilatancia, která se vyskytuje až u 60 % pacientů. Na skiagramu hrudníku je nález odpovídající bazální predilekci emfyzému jen u přibližně pětiny pacientů. Při CT vyšetření má dokonce 1/3 pacientů apikální predilekci emfyzému, což zřejmě souvisí s mírou současného nikotinismu.¹⁶
24. **Chronické obstrukční plicní onemocnění (dále jen „CHOPN“)** je dle GOLD²⁵ definováno jako **heterogenní stav plic charakterizovaný chronickými respiračními příznaky** (tj. dušnost, kašel, vykašlávání, exacerbace) **v důsledku abnormalit dýchacích cest** (tj. bronchitida, bronchiolitida – viz podrobněji níže pozn. 26) **a/nebo alveolů** (tj. emfyzém – viz podrobněji výše pozn. 23), **kteří způsobují přetrvávající, často progresivní obstrukci proudění vzduchu - pro definici závažnosti obstrukce dle spirometrických hodnot (viz podrobněji výše pozn. 18) viz Přílohu č. 3. Pro guideline GOLD navrhované rozdělení etiotypů CHOPN viz Přílohu č. 15. V praxi diagnostika CHOPN vyžaduje výskyt všech následujících podmínek:** (1) přítomnost plicních symptomů (dušnost, kašel nebo tvorba sputa), (2) vhodný klinický kontext (zejména, ale ne výlučně expozice tabáku), (3) důkaz o omezení proudění vzduchu – k tomu se využívá spirometrie (viz výše pozn. 18): nejdůležitějšími hodnotami naměřenými při spirometrii jsou usilovný výdechový objem za jednu sekundu („FEV₁“) a usilovná vitální kapacita („FVC“), postbronchodilatační poměr FEV₁/FVC určuje, zda je přítomno nereverzibilní omezení průtoku vzduchu; postbronchodilatační předpokládaná hodnota FEV₁ v procentech určuje závažnost omezení průtoku vzduchu (viz Přílohy č. 3-5)²⁷. **Doplňkově je možno použít RTG hrudníku, CT hrudníku - CT má pro detekci emfyzému (viz výše pozn. 23) větší senzitivitu a specifitu než standardní rentgenové vyšetření hrudníku. Po diagnóze CHOPN může být vhodné další testování k posouzení závažnosti onemocnění a vedení optimálního managementu, např.: hodnocení možné etiologie (vč. testování alfa-1-antitrypsinu – viz výše pozn. 6), změření cvičební kapacity, změření plicních objemů (tělovápletysmografie pro zhodnocení sníženého FVC – viz výše pozn. 18), event. změření výměny plynů v plicích (např. DL_{CO} - viz výše pozn. 18).**²⁷
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2024 Report). Staženo z: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> dne 12.3.2024
26. **Chronická bronchitida** je definována jako chronický produktivní kašel po definované období, klasicky po dobu alespoň tří měsíců v každém ze dvou po sobě následujících let, u pacienta, u kterého byly vyloučeny jiné příčiny chronického kašle (např. bronchiektázie – viz níže pozn. 44). Může předcházet nebo následovat rozvoji omezení proudění vzduchu (viz výše pozn. 24 CHOPN). Tato definice byla použita v mnoha studiích i přes libovolně zvolené trvání symptomů. Ve věku 35 až 40 let se u kuřáků cigaret může vyvinout chronická bronchitida a začínají občasné exacerbace jejích příznaků, i když chybí obstrukce proudění vzduchu.²⁷
27. Han MK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Diagnosis and staging. UpToDate. Topic 1455. Version 70.0
28. Interpretace plicních funkcí – standard ERS/ATS 2021. Dostupné na: <https://www.plicnikarstvi.cz/guidelines/>
29. **Spirometrie** testuje schopnost pacientových plic nadechnout a vydechnout (viz podrobněji výše pozn. 18). Díky spirometru se tak dýchání zaznamená jako graf ukazující objem plic v závislosti na čase – tzv. křivka průtok-objem (**viz podrobněji Přílohu č. 20**)³⁰.
30. Dle: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Spirometrie> ze dne 12.3.2024
31. Plicní objemy. WikiSkripta. Dle: https://www.wikiskripta.eu/w/Plicní_objemy ze dne 8.3.2024
32. Dle: https://en.wikipedia.org/wiki/Diffusing_capacity_for_carbon_monoxide ze dne 12.3.2024
33. Dle: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/2466> ze dne 12.3.2024
34. Dle: <https://ilovepathology.com/emphysema-etiology-clinical-features-and-diagnosis/> ze dne 12.3.2024

35. Beneš J, Votruba J. Přínos výpočetní tomografie při hodnocení plicního emfyzému u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. *Ces Radiol* 2014; 68(3): 219–222
36. Transversální řez zobrazovaného objektu počítačovou tomografií („CT“) je tvořen více než 250.000 voxelů (tj. malými jednotkami objemu tkáně s různou průměrnou absorpcí a rozptylem použitého RTG záření). Ke zjištění absorpce voxelu je třeba, aby jím záření prošlo opakovaně a to pod různými úhly. **Výsledná hodnota absorpce voxelu** (tj. míra absorpce a rozptylu procházejícího záření) **je následně vyjádřena pomocí denzitní jednotky (viz výše pozn. 19 a Přílohy č. 7) – Hounsfieldovy jednotky [HU] (tzv. CT číslo), která vyjadřuje absorpci záření daného voxelu vztahenou k absorpci záření vody** (pro vodu platí HU = 0). Detektory následně zjišťují součet absorpcí všech voxelů, kterými paprsek prošel. Hounsfieldovy jednotky [HU] (CT čísla) jsou tedy vyjádřením denzity (míry absorpce a rozptylu záření) konkrétních voxelů. Pro každý voxel je z naměřené hodnoty absorpce vypočítána příslušná HU, která je vztahena k hodnotě absorpce RTG záření vodou. **V praxi mohou nabývat Hounsfieldovy jednotky hodnot od –1000 (vzduch), do cca 1000 (kompaktní kost).** Pro diagnostické užití a pro zobrazení výsledného obrazu v odstínech šedi na monitoru (viz dále) je tedy k dispozici cca 2000 čísel. Po naměření hodnot absorpcí jednotlivých voxelů a výpočtu příslušných Hounsfieldových jednotek, jsou tyto hodnoty převedeny na monitor, kde konkrétním hodnotám Hounsfieldových jednotek odpovídají konkrétní odstíny šedi. Tak vzniká výsledný CT obraz vyšetřovaného orgánu.³⁷
37. Dle: https://www.wikiskripta.eu/w/Výpočetní_tomografie_a_Hounsfieldovy_jednotky ze dne 11.3.2024
38. Mascalchi M, et al. Lung densitometry: why, how and when. *J Thorac Dis* 2017; 9 (9): 3319-3345
39. Greene CM, et al. α 1-Antitrypsin deficiency. *Nature reviews/Disease Primers*. 2016 (2): 1-19
40. Strnad P, et al. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med* 2020;382:1443-1455.
41. Stoller JK. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency. UpToDate. Topic 1464. Version 46.0
42. **SERPIN jsou označení pro inhibitory serinových proteáz (tzv. „serine protease inhibitors“).** V lidském těle je více než 1.000 druhů enzymů proteáz a asi 180 z nich jsou tzv. serinové proteázy – ty se účastní se různých fyziologických procesů, od srážení krve, fibrinolýzy a zánětu, až po imunitu. Aktivita serinových proteáz je mimo jiné regulována vyhrazenou třídou inhibičních proteinů nazývaných SERPINy. Dosud bylo v lidském těle identifikováno 37 druhů SERPINů. Třicet z nich jsou funkční inhibitory proteáz. Lidské SERPINy jsou rozděleny do 9 podskupin na základě jejich fylogenetického vztahu. Obecnou vlastností SERPINů je, že jsou schopné inhibovat více enzymů. SERPINy se obecně skládají z přibližně 350–400 aminokyselinových zbytků (například alfa-1-antitrypsin má 394 aminokyselin), jejich molekulová hmotnost se pohybuje mezi 40 a 100 kDa kvůli rozdílům v jejich glykosylačním profilu, SERPINy jsou vysoce exprimovány v játrech, ale jsou exprimovány všudypřítomně v celém těle. SERPINy se skládají do 7–9 α helixů a tří β -listů. Struktura jádra SERPINů je vysoce konzervativní, což je důležité pro jejich funkci. Při provádění své funkce totiž SERPINy fungují jako tzv. molekulární „past na myši“, kde část označovaná jako „RCL“ (tzv. flebilní reaktivní středová smyčka, anglicky: „flexible reactive center loop“) je „návnadou“ a cílové proteázy jsou jako „myši“. Proces inhibice začíná, když proteáza rozpozná návnadu a naváže se následně na SERPIN vytvořením tzv. reverzibilního komplexu typu Michaelis-Mentenovské kinetiky.⁴³
43. Sanrattana W, et al. SERPINs—From Trap to Treatment. *Front. Med*. 2019 (6), 25: 1-8 - doi: 10.3389/fmed.2019.00025
44. **Bronchiektázie sdílí mnoho klinických příznaků s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN – viz výše pozn. 24), tj. zanícených a snadno kolabujících dýchacích cest, obstrukce proudění vzduchu a častých návštěv v ordinaci a hospitalizací. Diagnóza je stanovena klinicky na základě kašle po většinu dní s houževnatou produkcí sputa, často jednou nebo více exacerbacemi/rok, a rentgenologicky na základě přítomnosti dilatace bronchiálních dýchacích cest na vyšetření hrudníku počítačovou tomografií (CT). Existuje mnoho etiologií, které mohou indukovat nebo přispívat k patofyziologickým procesům, které vedou k bronchiektázii, patří mezi ně: obstrukce dýchacích cest (např. aspirace cizího tělesa), defektní obranyschopnost hostitele, cystická fibróza, Youngův syndrom, revmatická a systémová onemocnění, primární ciliární dyskineze, plicní infekce a alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA). Emfyzém (viz výše pozn. 23) je hlavní plicní onemocnění rozpoznávané při nedostatku alfa-1-antitrypsinu (viz výše pozn. 6) - přezkoumáním klinických projevů a CT vyšetření hrudníku 74 pac. s deficitem alfa-1 antitrypsinu bylo zjištěno, že 70 mělo radiografické abnormality naznačující bronchiektázii (tj. 95 %) a 20 mělo pravidelnou produkci sputa (tj. 27 %). Tato pozorování podporují současné pokyny, které doporučují testování deficitu alfa-1-antitrypsinu u pacientů s bronchiektáziemi a bez jiné zjevné etiologie.⁴⁵**
45. Barker AF. Clinical manifestations and diagnosis of bronchiectasis in adults. UpToDate. Topic 1444. Version 67.0
46. Parr DG, et al. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Research* 2009, 10:75 - doi:10.1186/1465-9921-10-75
47. CADTH Reimbursement Recommendation. Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) (Zemaira). *Canadian Journal of Health Technologies* 2022 (2), 5: 1-16
48. NICE. Evaluation consultation document 2 – Human alpha1-proteinase inhibitor for treating emphysema. Issue date: December 2019 Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10017>
49. National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of human alpha-1 proteinase inhibitor (Respreeza®). December 2016.
50. Barjaktarevic I, Campos M. Management of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: what we do and what we do not know. *Ther Adv Chronic Dis* 2021 (12): 49–63

51. Dirksen A, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33: 1345–1353
52. Dle: https://en.wikipedia.org/wiki/Lung_volumes ze dne 25.3.2024
53. Wisselink HJ, et al. Predicted versus CT-derived total lung volume in a general population: The Imalife study. *PLoS ONE* 2023 (18), 6: e0287383 - doi.org/10.1371/journal.pone.0287383
54. **Výběr pacientů s deficitem AAT (viz výše pozn. 6) k transplantaci plic** se řídí obecnými pokyny pro ostatní pacienty s pokročilým plicním onemocněním. Obecná kritéria pro referování pacientů s CHOPN (viz výše pozn. 24) transplantacnímu centru spolu s absolutními kontraindikacemi k transplantaci dle doporučení v ČR z roku 2023 viz Přílohu č. 21. Jedna důležitá úvaha pro potenciální kandidáty na transplantaci plic s nedostatkem AAT se týká možnosti základního onemocnění jater (např. v jedné studii byla provedena předtransplantační jaterní biopsie u všech kandidátů na transplantaci plic s Pi*ZZ emfyzémem (viz výše pozn. 6 a 23), chronické onemocnění jater bylo biopsií zaznamenáno u 20 z 23 pacientů a dva pacienti splňovali kritéria pro závažné onemocnění jater, 2 pacienti s těžkým onemocněním jater byli asymptomatictí a měli normální jaterní testy; jeden měl abnormální ultrazvuk - 17 pacientů podstoupilo transplantaci plic a nebyly zaznamenány žádné známky dekompenzace jaterního onemocnění; 2 s těžkým onemocněním jater nebyli zařazeni k transplantaci). **Před zařazením pacienta s AATD (viz výše pozn. 6) k transplantaci plic se tedy doporučuje vyhodnotit také jaterní funkční testy a elastografii jater.** Observační studie ukazují, že transplantace plic u pacientů s pokročilým plicním onemocněním v důsledku deficitu AAT má srovnatelné přežití jako transplantace plic u pacientů bez deficitu AAT s CHOPN, a že zlepšuje přežití ve srovnání se standardní (tj. netransplantační) péčí. Pokračování v augmentační terapii AAT po transplantaci plic je kontroverzní, především proto, že je nákladné. Většina transplantacních center nepodává augmentační terapii pacientům s nedostatkem AAT po transplantaci plic, protože není známo, zda by to zlepšilo výsledky nebo délku života pacienta, a je nepravděpodobné, že by se během 30 až 40 let u pacienta bez kouření objevil významný recidivující emfyzém (viz výše pozn. 23). Dle UpToDate se doporučuje sledovat stav plicních funkcí po transplantaci a augmentaci AAT zahajovat pouze v případě, že má pacient trvalý pokles plicních funkcí (tento přístup je podpořen reportem, že 2 ze čtyř příjemců transplantátu plic reagovali na týdenní augmentační terapii poté, co u nich došlo k poklesu plicních funkcí i přes standardní terapii syndromu bronchiolitis obliterans). Teoreticky by augmentace AAT mohla být také zahájena, pokud by se rozvinuly charakteristické radiologické změny emfyzému v nepřítomnosti poklesu funkce plic. Jiní autoři zase navrhuji poskytnout léčbu AAT 1x týdně (v dávce 60 mg/kg) během stavů spojených se zvýšenou zátěží neutrofilů v plicích (jako je např. pneumonie nebo akutní rejekce), i když údaje pro podporu této praxe chybí.⁵⁵
55. Stoller JK. Treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency. UpToDate. Topic 1434. Version 42.0
56. Feitosa PH. Diagnosis and augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: current knowledge and future potential. *Drugs Context*. 2023;12:2023-3-1 - doi.org/10.7573/dic.2023-3-1
57. Miravittles M, et al. Nine controversial questions about augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: a viewpoint. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 230170 - doi: 10.1183/16000617.0170-2023
58. Torres-Durán M, et al. Recommendations for the Implementation of the Self-Administration of Alpha-1 Antitrypsin. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2023;18 1691–1700
59. Stockley RA, et al. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:149 - <http://www.ojrd.com/content/8/1/149>
60. **Vysvětlivky ke škálovací stupnici pro indikaci augmentační terapie AAT (uvedeno výše v odstavci „Postavení léčiva v ...“ od Stockley a kol. (viz výše pozn. 59) z roku 2013:** Každý jednotlivý pacient by měl být umístěn v daném bodě stupnice pro naznačení síly doporučení pro terapii. V ideálním případě by rozhodování mělo probíhat s jasným pochopením budoucí předpokládané progresy onemocnění, což vyžaduje období pozorování, jakmile bude potvrzeno odvykání kouření, vyvarovat se všech ostatních známých faktorů a zahájit optimální léčbu CHOPN. Pomalý a rychlý pokles založený na očekávaných změnách s věkem lze použít k umístění subjektů mezi 2 konce léčebného spektra. Pokračující pozorování může umožnit pohyb pacienta v rámci spektra a to závisí na jasnějším pochopení přirozené historie před i po diagnóze. K objasnění tohoto přístupu v několika zbývajících kohortách, kde terapie nebyla zahájena nebo zpřístupněna, je zjevně nutný naléhavý výzkum. Může být možné vyvinout objektivnější bodovací systém založený na váženém skóre klíčových faktorů věku, současné závažnosti a předchozí rychlosti poklesu ve spojení se zdravotně ekonomickými údaji. **Dle autorů je pravděpodobné, že pacienti s AATD s infekčními komplikacemi, jako jsou časté exacerbace (viz podrobněji níže pozn. 62), bronchiektázie, pneumonie nebo dokonce chronická bronchitida, mohou představovat podskupinu se zvláštní potřebou akutní nebo dlouhodobé augmentační terapie** **Zůstává důležité uvést, že tato stratifikace pacientů je převážně založena na datech a konceptech použitelných pro genotypy PiZZ a PiZnull AATD.** Genotyp PiSZ má vyšší hladiny sérového AAT, ale nižší než heterozygotní genotyp MZ. Pro takové pacienty je k dispozici jen málo studií přirozené historie pacientů se SZ nebo údajů z klinických studií. Ačkoli někteří lékaři léčí pacienty se SZ stejným způsobem jako subjekty se závažnějším deficitem ZZ a Znull, pacienti se SZ mají mírnější stupeň postižení ve srovnání se stejnými subjekty PiZZ a apikálnější distribuci emfyzému podobnou obvyklé CHOPN. V současné době existuje málo klinických nebo teoretických údajů na podporu augmentace pacientů se SZ a naléhavě jsou indikovány další studie. Jakmile je terapie indikována, dalším krokem by měla být úprava správné dávky a intervalu podávání pro každého jednotlivého pacienta. Farmakokinetické modely pomohou individualizovat režim s cílem poskytnout adekvátní minimální sérové koncentrace s nejnižšími náklady. Je však

třeba poznamenat, že takové rozhodnutí může být nutné vzít v úvahu jak „antigenní“, tak především „funkční“ množství AAT, protože posledně uvedené je nejdůležitější pro ochranu plic.

61. Protože mezi závažností obstrukce dýchacích cest u CHOPN (viz Přílohu č. 3) a symptomy hodnocené pacienty s CHOPN je jen slabá korelace je nutné hodnotit symptomy a kvalitu života u CHOPN validovanými dotazníky²⁵. Tzv. **modified Medical Research Council („mMRC“)** stupnice dušnosti odpovídá dobře ostatním multidimenzionálním měřením zdravotního a predikuje budoucí riziko mortality²⁵. **mMRC dělí pacienty postupně dle zvyšující se závažnosti do 5 stupňů (0-4, viz Přílohu č. 17),** stupně 2-4 zařazují pacienty do rizikovější skupiny B pacientů s CHOPN²⁵ – viz Přílohu č. 16. **CAT je 8-položkový dotazník** hodnotící zdravotní stav pacientů s CHOPN, každá otázka se označí jedním číslem na stupnici 0-5, **celkové skóre CAT se může pohybovat se zvyšující se závažností od 0-40 (viz Přílohu č. 18),** skóre 10 a výše zařazuje pacienty do rizikovější skupiny B pacientů s CHOPN²⁵ – viz Přílohu č. 16. **Pro tzv. ABE systém rozdělení pacientů podle závažnosti symptomů CHOPN dle výše uvedených validovaných dotazníků a frekvencí exacerbací (viz níže pozn. 62) viz Přílohu č. 16.** **George's Respiratory Questionnaire (tzv. „SGRQ“)** je nástroj pro specifické onemocnění, původně navržený k hodnocení kvality života související s pacientem u pacientů s obstrukčním onemocněním plic/dýchacích cest (bylo vyvinuto několik verzí pro specifické oblasti onemocnění, například SGRQ-C (COPD-specifická verze SGRQ) a SGRQ-I (intersticiální plicní onemocnění)). Pacient jej může vyplnit sám nebo prostřednictvím osobních/ telefonických rozhovorů a lze jej vyplnit za 10 minut. Dotazník se skládá z 50 položek se 76 odstupňovanými odpověďmi, které **měří zdravotní stav ve 3 doménách:** (1) symptomy, které se skládají z 8 položek (měří frekvenci a závažnost); (2) aktivity, která se skládá ze 16 položek (měří činnosti, které způsobují nebo jsou omezeny dušností); a (3) „dopady“, který se skládá z 26 položek (měří sociální fungování a psychické poruchy vyplývající z onemocnění dýchacích cest). Doba odečtení skóre se liší v závislosti na použité verzi dotazníku - může to být 1 rok, 3 měsíce nebo 4 týdny. Individuální skóre jsou spočítána pro každou jednotlivou doménu a také celkové skóre ze všech 3 domén (**může být vždy v rozsahu od 0 do 100** - vyšší skóre představuje špatný zdravotní stav a nižší skóre představuje dobrý zdravotní stav). Tzv. minimální „významný“ rozdíl (tzv. „MID“) pro skóre SGRQ byl stanoven jen u pacientů s CHOPN bez AATD (**rozdíl 4,3 jednotky znamená účinnost a 8,1 znamená vysokou účinnost**).⁷¹
62. **Exacerbace CHOPN** (viz pozn. 24) je dle doporučení GOLD²⁵ definováno jako zhoršení dušnosti a/nebo kašle a sputa během méně než 14 dnů, které může být doprovázeno tachypnoí a/nebo tachykardií a často je spojeno se zvýšením lokálního a systémového zánětu způsobeného infekcí, či jinými zásahy dýchacích cest. Viz také Přílohu č. 16.
63. Kudela. O CHOPN. Diagnostika aneb od klinického podezření k CT hrudníku. Prezentace dostupná na www.fnhk.cz – staženo dne 28.3.2024
64. Zatloukal J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease – diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2020 Dec; 164(4):325-356
65. Kociánová J. Spirometrie – základní vyšetření funkce plic. *Vnitř Lék* 2017; 63(11): 889–894
66. Fila L, Šterclová M. Transplantace plic: kritéria pro referování k předtransplantačnímu vyšetření. Poziční dokument ČPFS ČLS JEP - aktualizace 2023. Dostupné na: <https://www.plicnikarstvi.cz/guidelines/>
67. Koblížek V, et al. Vztah mezi kvalitou života a BODE indexem u bývalých kuřáků ve stabilní fázi chronické obstrukční plicní nemoci. *Vnitř Lék* 2009; 55(10): 940–947
68. Campos MA, Diaz AA. The Role of Computed Tomography for the Evaluation of Lung Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *CHEST* 2018; 153(5):1240-1248
69. **Korelace CT kvantifikace (viz výše pozn. 19) emfyzému a klinických výsledků:** U CHOPN související s kouřením či AATD bylo prokázáno v řadě studií, že CT kvantifikace emfyzému koreluje se symptomy, obstrukcí proudění vzduchu, vyššími plicními objemy, nižším koeficientem přenosu plynů, horší výměnou plynů (viz podrobněji výše pozn. 18) a vyšším počtem leukocytů v krvi. Větší zátěž emfyzému na CT je spojena s horším zdravotním stavem a nižší cvičební kapacitou. Přítomnost emfyzému na CT skenech také naznačuje zvýšené riziko úmrtí, zejména pokud je zaznamenána progresse CT denzity v dolních plicních zónách u pacientů s AATD se středně těžkou až těžkou poruchou plicních funkcí. V jiné studii bylo CT měření emfyzému (tj. v VI –910 HU) silněji spojeno s mortalitou než hodnota FEV₁ (viz podrobněji výše pozn. 18).⁶⁸
- Ve farmakoekonomickém hodnocení přípravku s AAT kanadskou CADTh⁷¹ jsou uvedeny výsledky systematického přehledu s metaanalýzou publikovaného v roce 2018 hodnotící vztah mezi CT denzitometrií a běžnými klinickými parametry u pacientů s CHOPN a AATD. Autoři shrnuli dostupné studie prezentující informace související s použitím CT denzitometrie jako měřítka závažnosti a progresse plicního onemocnění u emfyzému ve vztahu k dalším klinickým parametrům, jako jsou plicní funkce, mortalita, hospitalizace a kvalita života - bylo získáno celkem 36 studií, které porovnávaly CT denzitometrii s procentem náležité hodnoty FEV₁, 55 studií uvádělo vztah mezi hodnotou –950 HU (CT denzita – viz výše pozn. 19) a klinickými parametry, 23 studií porovnávalo předpokládané procento náležité hodnoty DL_{CO} (viz výše pozn. 18) s CT denzitou, 5 studií porovnávalo použití dotazníku SGRQ (viz výše pozn. 61) a CT denzity, 4 studie zkoumaly spojení CT denzity s exacerbací CHOPN a 6 studií hodnotilo vztah CT denzity a mortality (3 z těchto studií hodnotily poměr rizik pro mortalitu ze všech příčin). **Asociace mezi CT denzitou a dalšími klinickými parametry (tzn. např. FEV₁, SGRQ) byla posouzena jako vhodná pro použití jako výsledků u studií pacientů s onemocněním dýchacích cest a byla konzistentně významná napříč všemi hodnocenými studiemi. Byl pozorován také jasný a konzistentní vztah mezi CT denzitou a mortalitou, což naznačuje, že**

tento parametr je vhodným zástupným parametrem (tzv. „surrogate outcome“) pro hodnocení výsledku ve studiích u pacientů s emfyzémem. Heterogenita pozorovaná mezi studii získanými pro účely výše uvedeného review byla hlavním omezením, které bránilo autorům učinit další závěry o síle každé asociace – přesto pozorovali konzistenci ve směru vztahu mezi densitou plic a plicní funkcí napříč skupinami pacientů, což potvrzuje, že CT densita by mohla být platným zástupným parametrem výsledku napříč celým spektrem onemocnění. Bohužel široký rozsah hodnot korelace CT density versus FEV₁ (viz výše pozn. 18) pozorovaný v analýzách ztěžoval autorům identifikovat přesné referenční hodnoty pro CT densitu (viz výše pozn. 19), které by se vztahovaly k minimálně klinicky významnému rozdílu (tzv. „MID“) pro parametr FEV₁.⁷¹

Celkový 4letý korelační koeficient (r) mezi plicní densitou PD15 (viz výše pozn. 19) při TLC (viz výše pozn. 18) byl 0,338 pro % náležité hodnoty FEV₁ (p=0,0002; viz Přílohu č. 30), 0,286 pro objem FEV₁ (p=0,0017) a 0,296 pro FVC (p= 0,0012) ve studiích RAPID (viz Přílohu č. 25) s LP RESPREEZA/resp. ZEMAIRA (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem)⁷⁹.

70. Plutinský M. Funkční vyšetření plic. Prezentace dostupná na:
https://is.muni.cz/el/med/podzim2020/ZLVL7X62c/um/Funkcni_vysetreni_plic__medici_2020_.pdf – staženo dne 28.3. 2024
71. CADTH Reimbursement Review. Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) (Zemaira). *Canadian Journal of Health Technologies* 2022 (2), 6: 1-141
72. Ellis PR, et al. Quality of Life and Mortality Outcomes for Augmentation Naïve and Augmented Patients with Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Journal of the COPD Foundation* 2023 (10), 2: 139-147
73. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 Decline in Individuals with Severe Deficiency of a1-Antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 49–59
74. Fraughen DD, et al. Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline—A Multinational Registry Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2023 (208), 9: 964–974
75. „Lung index status“ ve studii Fraughena a kol. z roku 2023 (viz výše pozn. 74 a níže Přílohu č. 23) byl definován jako kdokoli, kdo podstoupil testování AATD (viz výše pozn. 6) speciálně z respiračních důvodů (na rozdíl od jatrních nebo rodinných screeningových důvodů) nebo kdo měl obstrukci proudění vzduchu (viz výše pozn. 24) při počáteční spirometrii (viz výše pozn. 29). Tato RW studie prokázala lepší přežití ve skupině s AAT augmentační terapií (viz Přílohu č. 23). Toto zlepšené přežití je do značné míry odděleno od poklesu FEV₁ (viz výše pozn. 18). Při analýze vztahu mezi absolutním poklesem FEV₁ a věkem se ukazuje, že pacienti s těžkou AATD spadají do dvou hlavních fenotypů (viz Přílohu č. 24) – to má zřejmě důsledky pro uspořádávání klinické studie, kde je parametr FEV₁ primárním koncovým parametrem, obvykle jsou do studií zařazováni starší pacienti se statusem tzv. „lung index“ (viz detaily uvedené výše v této poznámce), kteří už vstupují do tzv. fáze plató (viz Přílohu č. 24), a proto je nepravděpodobné, že by vykázaly benefit v tomto spirometrickém benefitu. AAT augmentační terapie v této studii zmírňovala pokles FEV₁ jen u pacientů se statusem „lung index“ ve stadiu GOLD 2 (viz Přílohu č. 3), což je obvykle „spirometrická“ skupina pacientů mimo uváděná kritéria pro zahájení augmentační terapie AAT v řadě klinických doporučení (viz níže Přílohu č. 12 a výše informace v odstavci „Postavení léčiva v ...“).⁷⁴
76. European Medicines Agency. Respreeza. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002739/0000. 25 June 2015
77. Chapman KR, et al. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *International Journal of COPD* 2018;13 419–432
78. Chapman KR, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 360–368
79. McElvaney NG, et al. Long-term efficacy and safety of α1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):51-60.
80. Rahaghi FF, Miravittles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: a look at the evidence. *Respiratory Research* (2017) 18:105 - doi 10.1186/s12931-017-0574-1
81. Ficker JH, et al. Alpha-1 antitrypsin (A1-PI) treatment slows emphysema progression independent of baseline FEV1. *European Respiratory Journal* 2017 50: OA3416; doi: 10.1183/1393003.congress-2017.OA3416
82. Ficker JH, et al. Influence of Age on the Efficacy of Treatment of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD) - poster 202, presented at ATS 2019, May 17–22, Dallas, Texas. Staženo z: <https://www.researchgate.net/publication/333234029>
83. Chapman KR, et al. Higher Baseline Lung Density Values are Associated with an Accelerated Annual Loss of Lung Density in Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD) - poster 218, presented at ATS 2019, May 17–22, Dallas, Texas. Staženo z: <https://www.researchgate.net/publication/333234122>
84. Tortorici MA, et al. Quantitative disease progression model of α-1 proteinase inhibitor therapy on computed tomography lung density in patients with α-1 antitrypsin deficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2017 (83): 2386–2397
85. Dle údajů o hmotnosti pacientů zařazených ve studii RAPID (uvedeno ve zdroji uvedeném výše v pozn. 84) s LP RESPREEZA/resp. ZEMAIRA (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem), tj. průměr 75,9 kg se standardní odchylkou 16,2 kg, za předpokladu „normálního“ rozdělení hodnot, byly poměry v zastoupení pásem tělesných hmotností pacientů odhadnuty jako: 51-66kg 28%, 67-83kg 44% a 84-100kg 28%.

86. Odhadované náklady za transplantaci plic v ČR: 2 miliony Kč – dle: Dodatek č. 58 ke Smlouvě o poskytování a úhradě hrazených služeb mezi VZP a FN Motol z roku 2016 dostupný na www.vzp.cz
87. Post hoc analýza (viz výše pozn. 50) studií RAPID ukazuje, že augmentační terapie AAT může být spojena s odhadovaným ziskem 5,6 let života ve srovnání s pac., kteří léčbu nedostávali (16,8 vs 11,2 – což odpovídá RR cca 0,67 – viz výše pro srovnání studie sledující přežití v Příloze č. 23), a to na základě extrapolace dat do dosažení prahu PD15 cca na hl. 20 g/l (viz Přílohu č. 7 pro hodnoty PD15) jako průměrný PD15 u 7 pac., kteří ukončili studii kvůli respiračnímu selhání, úmrtí nebo transplantaci plic). Proto byla **dobu léčby zvolena v délce 16 let pro AAT a 11 let pro standardní léčbu („SOC“) jako 1. scénář této CEA analýzy**. Dle výsledků CUA analýz pro LP RESPREEZA od anglického NICE (inkrement nediskontovaných QALY byl 2,8/diskontovaných roků života 2,4 - viz níže pozn. 88, Table 13) a od kanadské CADTh (inkrement diskontovaných QALY byl 1,9/diskontovaných 2,4 viz výše pozn. 71) byly jako **2. scénář této CEA analýzy zvoleny hodnoty 14 let pro AAT a 11 let pro SOC. Oba scénáře představují pro LP RESPREEZA tzv. „neoptimističtější“ varianty („the best case“) při započítání „nejvíce nákladově možné“ standardní léčbě (tj. pacient společně užívá inhalační LABA/LAMA/IKS + theofylin + roflumilast).** U transplantace plic (viz výše pozn. 86) jsou v této CEA analýze předpokládány 2 scénáře: A) 50% pacientů na konci léčby, B) 75% pacientů na konci léčby.
88. NICE. Human alpha1 proteinase inhibitor for treating emphysema [ID856]. 2nd Evaluation Committee Meeting (11 th April 2019) Highly Specialised Technologies - dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta965/history>

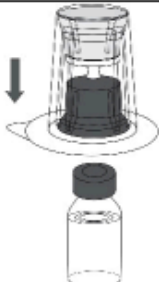
Přílohy:

Příloha č. 1: doporučení pro přípravu a rekonstituci LP PESPREEZA – dle SPC léčivého přípravku, viz pozn. 2

Všeobecné pokyny

- Rekonstituce musí být provedena podle níže uvedených pokynů.
- Při rekonstituci, podávání přípravku a zacházení s ním se musí dbát opatrnosti a používat aseptické postupy, aby byla zachována sterilita přípravku.
- Nepoužívejte sterilní pomocné prostředky pro rekonstituci a podání, pokud je balení otevřeno nebo je poškozeno.
- Prášek musí být rekonstituován rozpouštědlem (voda pro injekci).
- Úplná rekonstituce prášku má být dokončena během 5 minut (balení 1000 mg) nebo během 10 minut (balení 4000 mg a 5000 mg).
- Před podáním zkontrolujte rekonstituovaný roztok, zda neobsahuje částice a není zabarven.
- Rekonstituovaný roztok má být čirý, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic.

Při přípravě a rekonstituci přípravku Respreeza postupujte podle následujících pokynů:

1. Ujistěte se, že injekční lahvička s přípravkem Respreeza a injekční lahvička s vodou pro injekci mají pokojovou teplotu (do 25 °C).	
2. Odstraňte plastové odtrhovací víčko z injekční lahvičky s vodou pro injekci.	
3. Otřete gumovou zátku injekční lahvičky s vodou pro injekci antiseptickým tamponem s alkoholem a nechte ji oschnout.	
4. Otevřte soupravu Mix2Vial odlepením víčka (obrázek 1). Nevytahujte soupravu Mix2Vial z blistrového balení.	
Obrázek 1	
5. Postavte injekční lahvičku s vodou pro injekci na rovný a čistý povrch a pevně držte injekční lahvičku. Vezměte soupravu Mix2Vial spolu s blistrovým obalem a propíchněte zátku injekční lahvičky s vodou pro injekci svisle dolů modrým hrotem soupravy Mix2Vial (obrázek 2).	
Obrázek 2	

6. Opatrně sundejte blistrový obal ze soupravy Mix2Vial tak, že ho držíte za okraj a táhnete svisle vzhůru. Ujistěte se, že vytahujete pouze blistrový obal a nikoli soupravu Mix2Vial (obrázek 3).	 Obrázek 3
7. Odstraňte plastové odtrhovací víčko z injekční lahvičky s přípravkem Respreeza. 8. Očistěte pryžovou zátku injekční lahvičky s přípravkem Respreeza antiseptickým tamponem s alkoholem a nechte oschnout.	
9. Položte injekční lahvičku s přípravkem Respreeza na rovný a pevný povrch. Otočte injekční lahvičku s vodou pro injekci se soupravou Mix2Vial a zasuňte průhledný hrot soupravy Mix2Vial rovně dolů skrz zátku injekční lahvičky s přípravkem Respreeza (obrázek 4). Voda pro injekci se automaticky nasaje do injekční lahvičky s přípravkem Respreeza. POZNÁMKA: Ujistěte se, že veškerá voda pro injekci byla převedena do injekční lahvičky s přípravkem Respreeza.	 Obrázek 4
10. Postupujte následujícím způsobem, abyste odstranili celou soupravu Mix2Vial z lahvičky s přípravkem Respreeza: • Jednou rukou pevně uchopte injekční lahvičku s přípravkem Respreeza, jak je znázorněno na obrázku 5. • Druhou rukou pevně uchopte injekční lahvičku od vody pro injekci s modrou částí soupravy Mix2Vial. • Ohněte celou soupravu Mix2Vial na stranu, dokud se neodpojí od injekční lahvičky s přípravkem Respreeza (obrázek 5). Zlikvidujte injekční lahvičku od vody pro injekci s kompletní soupravou Mix2Vial.	 Obrázek 5
11. Jemně otáčejte injekční lahvičkou s přípravkem Respreeza, dokud není prášek úplně rozpuštěný (obrázek 6). NETREPEJTE. Dávejte pozor, abyste se nedotkli gumové zátky.	 Obrázek 6
12. Zkontrolujte rekonstituovaný roztok vizuálně. Roztok musí být čirý, bezbarvý až světle žlutý a bez viditelných částic. Nepoužívejte roztoky, které jsou zabarvené, zakalené nebo obsahují částice.	
13. Pokud je k dosažení požadované dávky zapotřebí více než 1 injekční lahvička s přípravkem Respreeza, opakujte pokyny 1 až 12 s použitím dalšího balení obsahujícího nepoužitou soupravu Mix2Vial. Použijte samostatnou, nepoužitou soupravu Mix2Vial a injekční lahvičku s vodou pro injekci pro každou injekční lahvičku s přípravkem Respreeza.	
14. Rekonstituované roztoky mohou být postupně podávány přímo z injekční lahvičky, nebo je případně možné rekonstituované roztoky před podáním přenést do infuzní nádoby (např. prázdný intravenózní vak nebo skleněná láhev, [není součástí balení]) prostřednictvím komerčně dostupné soupravy pro intravenózní podání (není součástí balení). Použijte aseptickou techniku k přenesení rekonstituovaných roztoků do infuzní nádoby.	

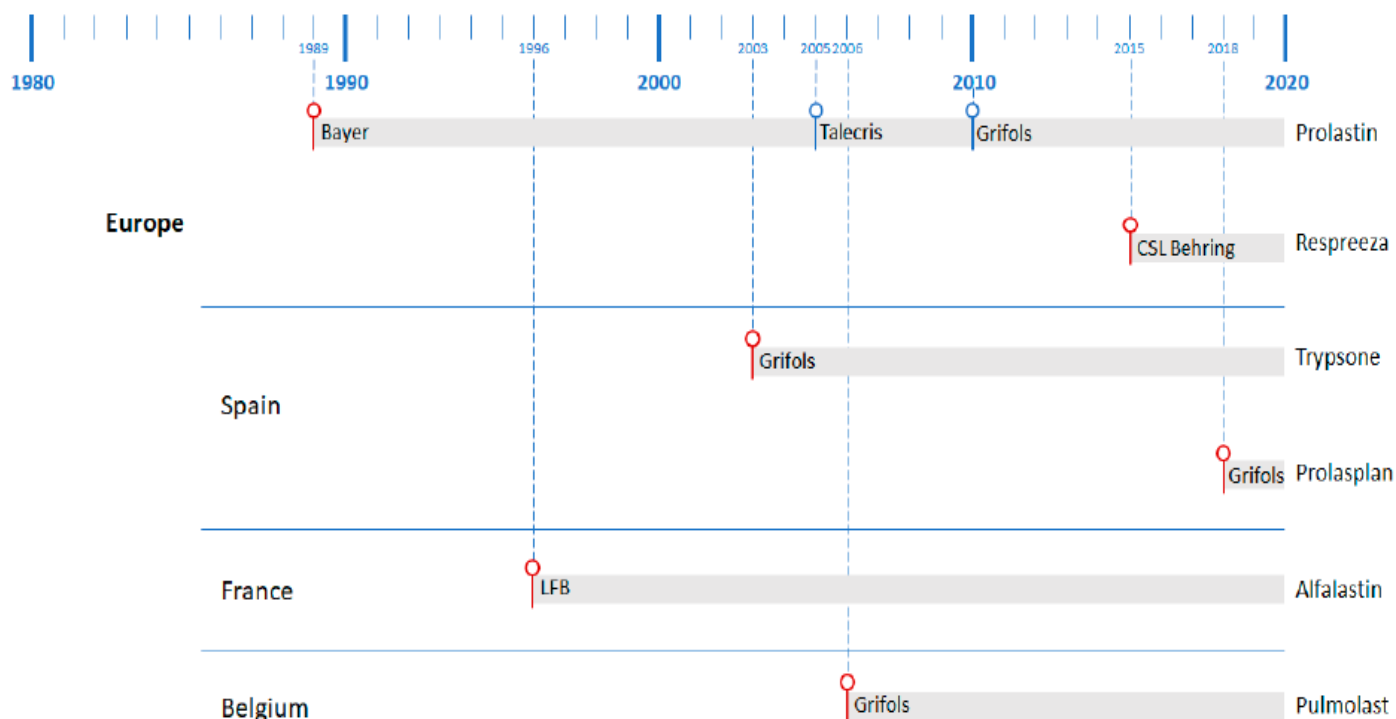
Podávání

Rekonstituovaný roztok musí být podáván pomocí infuzní soupravy IV.

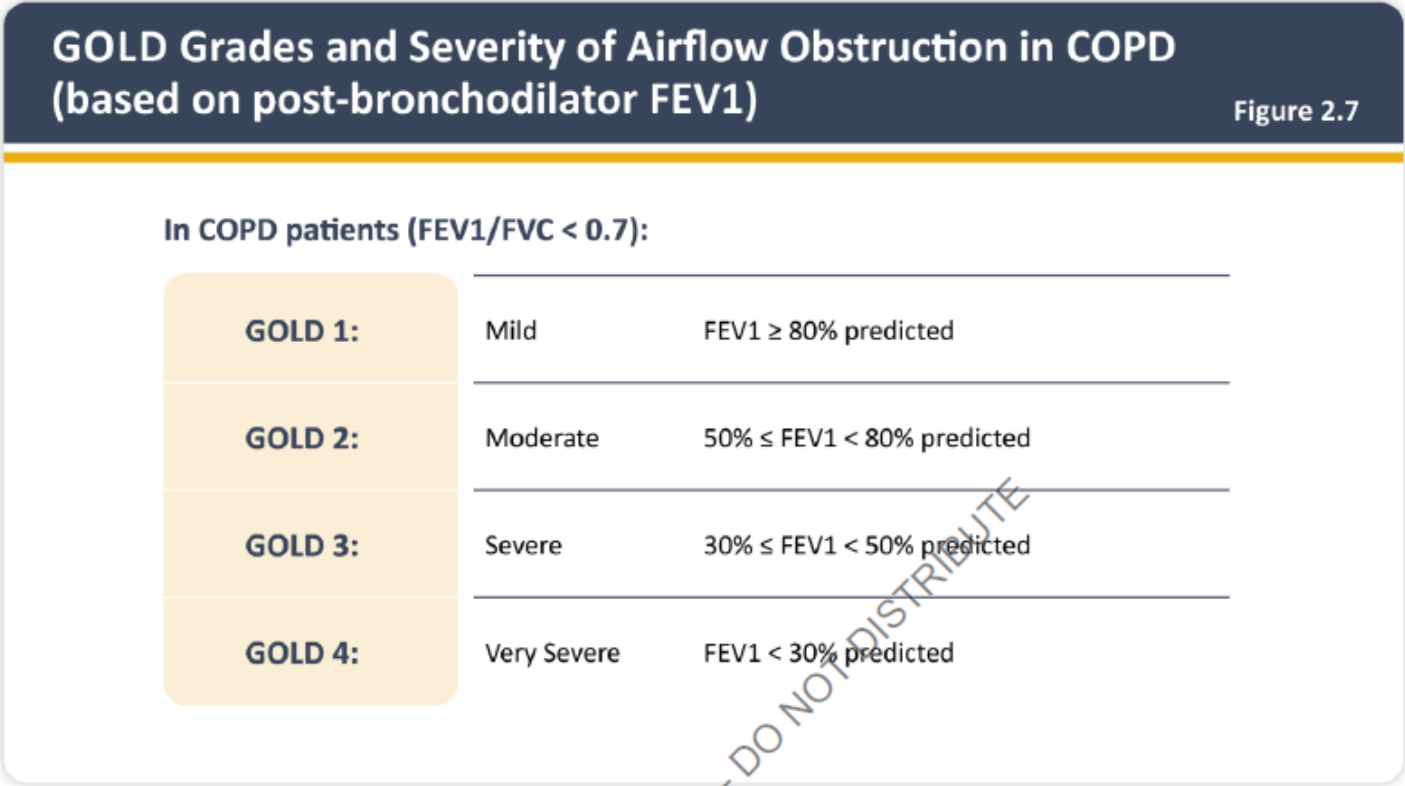
1. Ujistěte se, že je odvětrávací uzávěr a rolovací uzávěr infuzní soupravy IV zavřený. SVISLE propíchněte injekční lahvičku přípravku Respreeza hrotem infuzní soupravy IV, jemně otáčejte hrotem infuzní soupravy IV, nebo ji připojte k infuznímu vaku.
2. Zvedněte injekční lahvičku/infuzní vak s přípravkem Respreeza nebo zavěste na infuzní stojan.
3. Kapkovou komůrku napusťte tak, že ji stlačíte, až roztok přípravku Respreeza naplní komůrku zhruba do poloviny.
4. Otevřete odvětrávací uzávěr infuzní soupravy IV.
5. Pomalu otevřete rolovací uzávěr infuzní soupravy IV a nechte roztok přípravku Respreeza protékat dokud nedosáhne konce hadičky bez vzduchových bublin.
6. Zavřete rolovací uzávěr.
7. Před opatrným vpichem jehly do žíly dezinfikujte místo vpichu antiseptickým tamponem s alkoholem. Ujistěte se, že v hadičce s křídélky nezůstává žádný vzduch.
8. Připojte konec infuzní soupravy IV k infuznímu setu s křídélky a znovu otevřete rolovací uzávěr.
9. Rekonstituovaný roztok podejte do žíly jako infuzi. Roztok má být podáván rychlostí infuze asi 0,08 ml na kg tělesné hmotnosti za minutu v závislosti na odpovědi a komfortu pacienta. Doporučená dávka 60 mg na kg tělesné hmotnosti bude trvat přibližně 15 minut.

Příloha č. 2: znázornění časového rozdělení schválení jednotlivých LP augmentativní léčby alfa-1-antitrypsinem v Evropě a evropských zemích – upraveno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 9

(Popis: červeně je označen rok prvního oficiálního schválení, modře pak rok, kdy se společnost změnila.)



Příloha č. 3: definice stupňů závažnosti obstrukce u CHOPN (anglicky „COPD“ - viz podrobněji výše pozn. 24) dle spirometrických hodnot FEV1 (viz vysvětlení v pozn. 18) podle GOLD (pro tzv. ABE systém rozdělení pacientů podle závažnosti symptomů⁶¹ CHOPN a frekvencí exacerbací⁶² viz Přílohu č. 16) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 25 (Obstrukční ventilační porucha je dle Standardu ERS/ATS z roku 2021 definována FEV1/FVC (nebo VC) pod dolní hranicí normálu (LLN), která je definována jako 5. percentil normální populace - tato spirometrická definice obstrukce proudění vzduchu je v rozporu s definicemi navrženými Globální iniciativou pro chronickou obstrukční plicní nemoc (GOLD) a směrnicemi ATS/ERS pro CHOPN, které používají pevnou hodnotu FEV1/FVC 0,7 k definování obstrukční ventilační poruchy.²⁸⁾



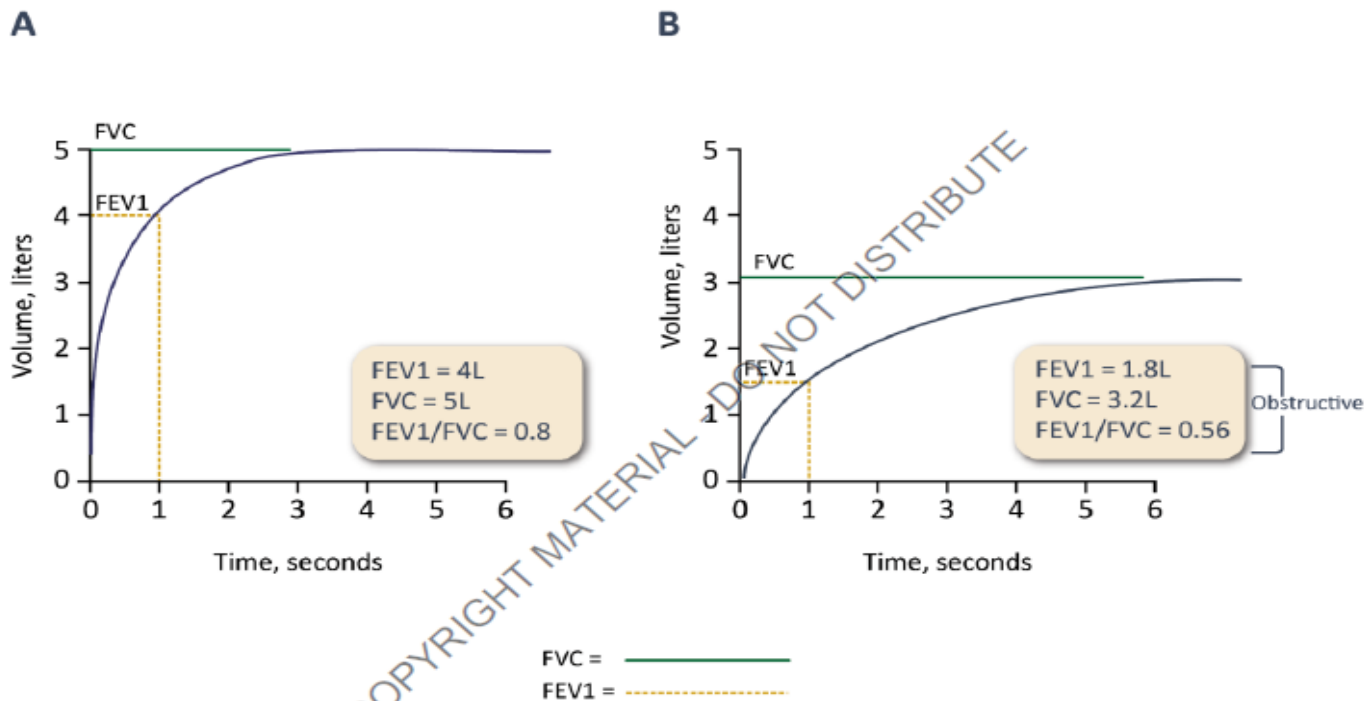
Příloha č. 5: znázornění spirometrické křivky rychlosti proudění během usilovného výdechu (viz vysvětlení v pozn. 18) u zdravého pacienta a pacienta s obstrukcí proudění vzduchu, tj. s CHOPN (viz výše pozn. 24 a také podrobnější informace v Příloze č. 20) – dle zdroje pod pozn. 25

(Zkratky: FEV₁ – objem vzduchu vydechnutý s největším úsilím za první sekundu („forced expiratory volume“ – viz pozn. 18), FVC – usilovná vitální kapacita („forced vital capacity“ – viz pozn. 18))

A. Spirometry - Normal Trace

B. Spirometry - Airflow Obstruction

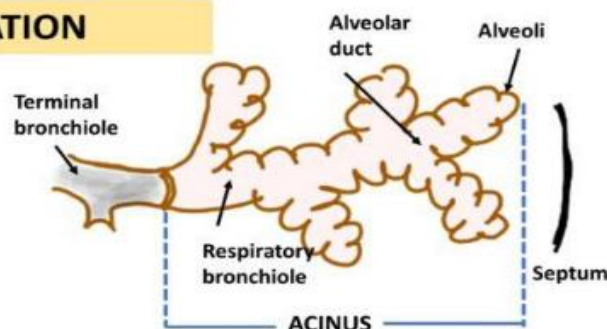
Figure 2.5



Příloha č. 6: zobrazení jednotlivých druhů emfyzémů (viz výše pozn. 23) – dle zdroje uvedeného pod pozn. 34

CLASSIFICATION

According to its anatomic distribution within the lobule.



CENTRIACINAR

PANACINAR

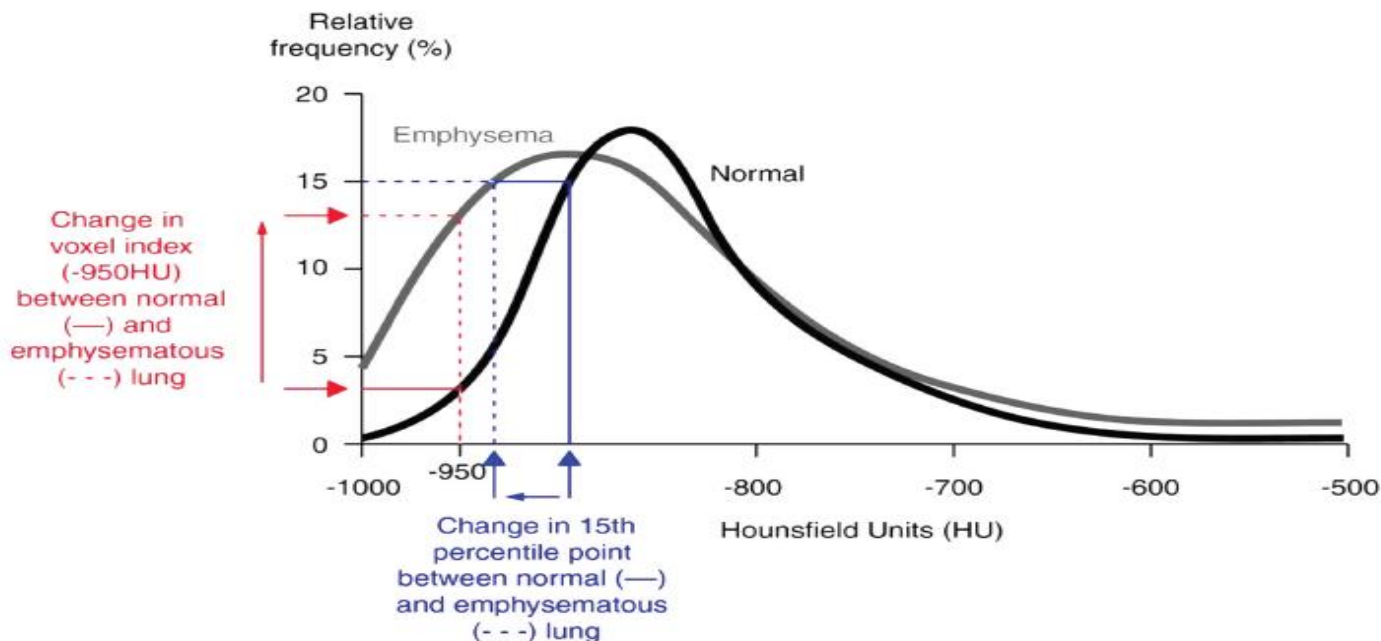
PARASEPTAL

IRREGULAR

Cause clinically significant airflow obstruction

Příloha č. 7: zobrazení histogramu hustoty v normálních plicích/u emfyzému (viz výše pozn. 23) a odvození denzitometrických indexů* (viz výše pozn. 19) – dle zdrojů uvedených výše pod pozn. 38, 46 a 51

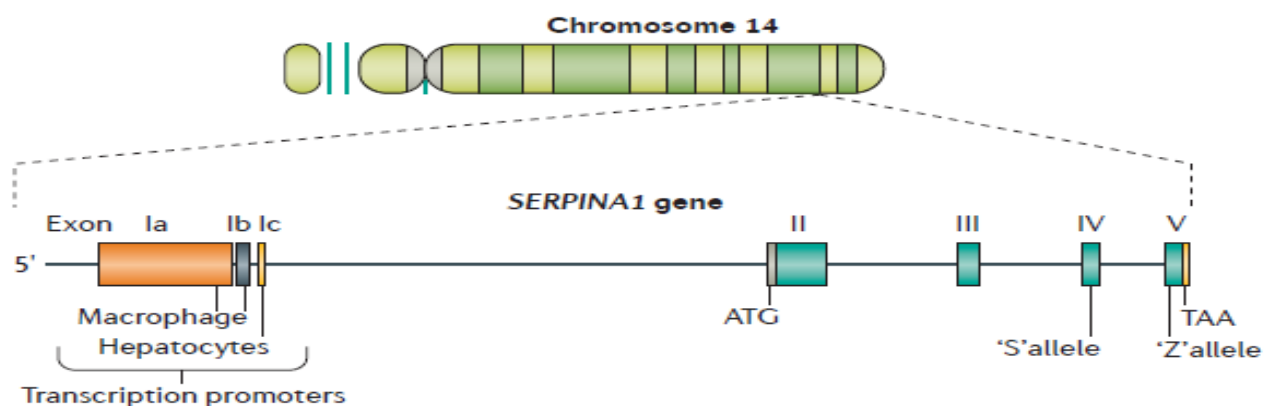
(Popis: Bod 15. percentilu (tzv. „Perc15“) je definován jako hraniční hodnota v HU, pod kterou je distribuováno 15 % voxelů s nejnižší hustotou – **tuto hodnotu lze převést na 15. percentil plicní hustoty** (tzv. „PD15“ – viz také Přílohu č. 25) vyjádřené v g/l přičtením 1000 k této HU hodnotě**, na ose x je zobrazen **voxelový index na prahu -950 HU (tzv. „VI-950“)** a je definován jako % voxelů s hodnotou menší než -950 HU, **průměrná hustota plic (tzv. „MLD“)** je pak definována jako střední hodnota (v g/l) všech voxelů distribuovaných v histogramu plic. **Zkratky:** HU - jednotky Hounsfield, viz výše pozn. 36).



* Dle studie EXACTLE⁴⁶ „celoplicní“ analýza celkové změny (výchozí hodnota vs poslední CT sken) ve srovnání s placebem ukázala shodný trend, který naznačoval účinek léčby AAT (viz výše pozn. 6) podle všech denzitometrických indexů (MLD [1,402 g/l, $p = 0,204$]; VI-910 [-0,611, $p = 0,389$], VI-950 [-0,432, $p = 0,452$]) a významný při použití PD15 (1,472 g/l, $p = 0,049$). Hodnocení progresu emfyzému v apikální, střední a bazální oblasti plic měření pomocí PD15 ukázalo, že tento léčebný efekt byl patrnější, když byla hodnocena bazální třetina plic (1,722 g/l, $p = 0,040$). Srovnání mezi různými denzitometrickými indexy ukázalo, že vliv inspirační variability mezi skeny byl největší pro PD15, ale po úpravě na objem plic (TLV**) byl tento index nejcitlivějším měřítkem progresu emfyzému. PD15 je nejcitlivější index progresu emfyzému a modifikace léčby AAT (viz výše pozn. 6). Cílený výběr vzorku plic pro CT hodnocení může být citlivější než analýza celých plic.⁴⁶

** U parametru PD15 se ve statistických modelech rutinně používá jeho úprava (adjustace) podle log transformovaného TLV („celkový objem plic“ – viz výše pozn. 18)⁴⁶. Např. Například hodnota PD15 -950 HU se rovná hustotě plic 50 g/l, což znamená, že 15 % pixelů/voxelů má hodnotu hustoty nižší než 50 g/l, čím nižší jsou hodnoty PD15 v gramech na liter (tj. blíže 0), tím více je přítomen emfyzém - pro srovnání, PD15 (upravené na celkovou kapacitu plic „TLC“) zjištěné u nekuřáků je kolem 80 g/l, zatímco hodnoty 67, 52 a 29 g/l odpovídají mírnému, středně těžkému a těžkému emfyzému (tyto hodnoty se ale mohou lišit dle typu CT a softwaru!)⁶⁸.

Příloha č. 8: zobrazení struktury genu *SERPINA1* kódujícího alfa-1-antitrypsin (viz podrobněji výše pozn. 6) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 39 (Popis: Gen *SERPINA1*, který kóduje $\alpha 1$ -antitrypsin, se nachází na dlouhém raménku chromozomu 14 na 14q32.1. Gen obsahuje čtyři kódující exony (II–V), tři netranslanované exony (Ia–Ic) a šest intronů. Pro hepatocyty a extrahepatální tkáň, jako jsou monocyty nebo makrofágy a rohovka, byly identifikovány odlišné promotory a místa počátku transkripce v 5' netranslanované oblasti (5' UTR). Hepatocytový promotor *SERPINA1* se nachází v exonu Ic, upstream od místa začátku transkripce hepatocytu. Alternativní promotorové oblasti jsou umístěny upstream od exonu Ia a před exonem Ib; tyto kontrolují expresi *SERPINA1* v monocitech a makrofázích. Na obrázky jsou znázorněny nejčastější mutace spojené s deficitem $\alpha 1$ -antitrypsinu – viz podrobněji níže Přílohu č. 9).



Příloha č. 9: přehled nejčastějších alel genu *SERPINA1* spojených s deficitem alfa-1-antitrypsinu (viz podrobněji výše pozn. 6 a také níže Přílohu č. 10) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 40

Variant†	Mutation and rs Number‡	Molecular Basis of Disease	Clinical Features	Epidemiology
Deficiency alleles				
F	Arg223Cys	Reduced association rate constant with neutrophil elastase; slow formation of polymers	Coinheritance with the Z deficiency allele may confer a predisposition to emphysema	Case report
I	Arg39Cys rs28931570	Protein misfolding; can form heteropolymers; reduced serum protein	No clear disease association	Disease reported only in compound heterozygotes
Iners	Gly349Arg	Type II mutant (i.e., normal secretion but functionally deficient)	Not known	Case report
King's	His334Asp	Rapid polymerization in hepatocyte endoplasmic reticulum; delayed secretion	Neonatal jaundice; presumed high risk of emphysema in homozygote or compound Z heterozygote	Case report
M _{malton}	Δ52Phe (M2 variant) rs775982338	Intracellular degradation and polymerization; low serum level	Well-established association with liver disease and emphysema in homozygotes	Most common rare deficiency allele in Sardinia; seen sporadically in the United Kingdom and Canada
M _{mineral springs}	Gly67Glu rs28931568	Abnormal posttranslational biosynthesis but no polymerization; low serum level	Emphysema in homozygotes	Unusual; described in an Afro-Caribbean person in the United States
M _{procida}	Leu41Pro rs28931569	Unstable protein structure leading to intracellular degradation; reduced catalytic activity of circulating protein	High risk of emphysema in homozygotes	Case report
Pittsburgh	Met358Arg rs121912713	Function altered to an antithrombin	Fatal bleeding disorder	Case report
Queen's	Lys154Asn	Polymer formation	Compound heterozygote with Z	Case report
S	Glu264Val rs17580	Protein misfolding and reduced secretion; can form heteropolymers with Z AAT	Emphysema seen in SZ heterozygotes but less severe than in ZZ; cirrhosis reported in SZ heterozygotes	Most common deficiency variant; carrier frequency: 1 in 5 persons in southern Europe, 1 in 30 in the United States, 1 in 23 among persons of European descent in Australia, 1 in 26 among those of European descent in New Zealand; rare or nonexistent in Asia, Africa, and Aboriginal Australians
S _{iiyama}	Ser53Phe rs55819880	Intracellular degradation and polymerization; low serum level	Liver disease and emphysema in homozygotes	Rare, but most common deficiency allele in Japan
Trento	Glu75Val	Nonclassical polymer formation	Emphysema in compound heterozygote with Z	Case report
Z	Glu342Lys rs28929474	Intracellular degradation and polymerization; low serum level	In homozygotes, well-established association with liver disease and emphysema; MZ heterozygotes may be more susceptible to airflow obstruction and chronic liver disease	Most common severe deficiency variant; carrier frequency: 1 in 27 persons in northern Europe, 1 in 83 in the United States, 1 in 75 persons of European descent in Australia, 1 in 46 persons of European descent in New Zealand; not seen in China, Japan, Korea, Malaysia, or northern and western Africa
Null (QO) alleles				
QO _{bellingham}	Lys217 stop codon rs199422211	No detectable AAT mRNA	High risk of emphysema in homozygotes and compound heterozygotes	Case report
QO _{bolton}	Δ1bpPro362, causing stop codon at 373	Truncated protein; intracellular degradation and no secreted protein	High risk of emphysema in homozygotes and compound heterozygotes	Case report
QO _{granitefalls}	Δ1bpTyr160, causing stop codon rs267606950	No detectable AAT mRNA	Severe emphysema reported in Z compound heterozygote	Case report
QO _{hongkong}	Δ2bpLeu318, causing stop codon at 334 rs1057519610	Truncated protein; intracellular aggregation (no polymerization), degradation, and no secreted protein	High risk of emphysema in homozygotes and compound heterozygotes	Case reports (persons of Chinese descent)

* The information is from Lomas et al.¹ AAT deficiency alleles with different functional effects are listed. The delta symbol denotes deletion, and mRNA messenger RNA.

† The single or initial letter in each name reflects the position of migration of the variant on isoelectric-focusing gels (e.g., A indicates the fastest migration, M moderate migration, and Z the slowest migration); the rest of the name represents the site of the first description (in the case of Iners, the site is unknown). Deficiency results from a range of effects on the protein:

rapid polymerization of the Z, Siyama, Mmalton, and King's variants; slower polymer formation of S, I, and Queen's AAT; a change in the inhibitory activity of Pittsburgh AAT; secretion

of an inactive protein, Iners AAT; and some of the many null variants that result in no secreted protein.

‡ The rs number is the reference SNP cluster identification number.

Příloha č. 10: charakteristika jednotlivých genotypů spojených s deficitem alfa-1-antitrypsinu (viz podrobněji výše pozn. 6 a Přílohu č. 9) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 41

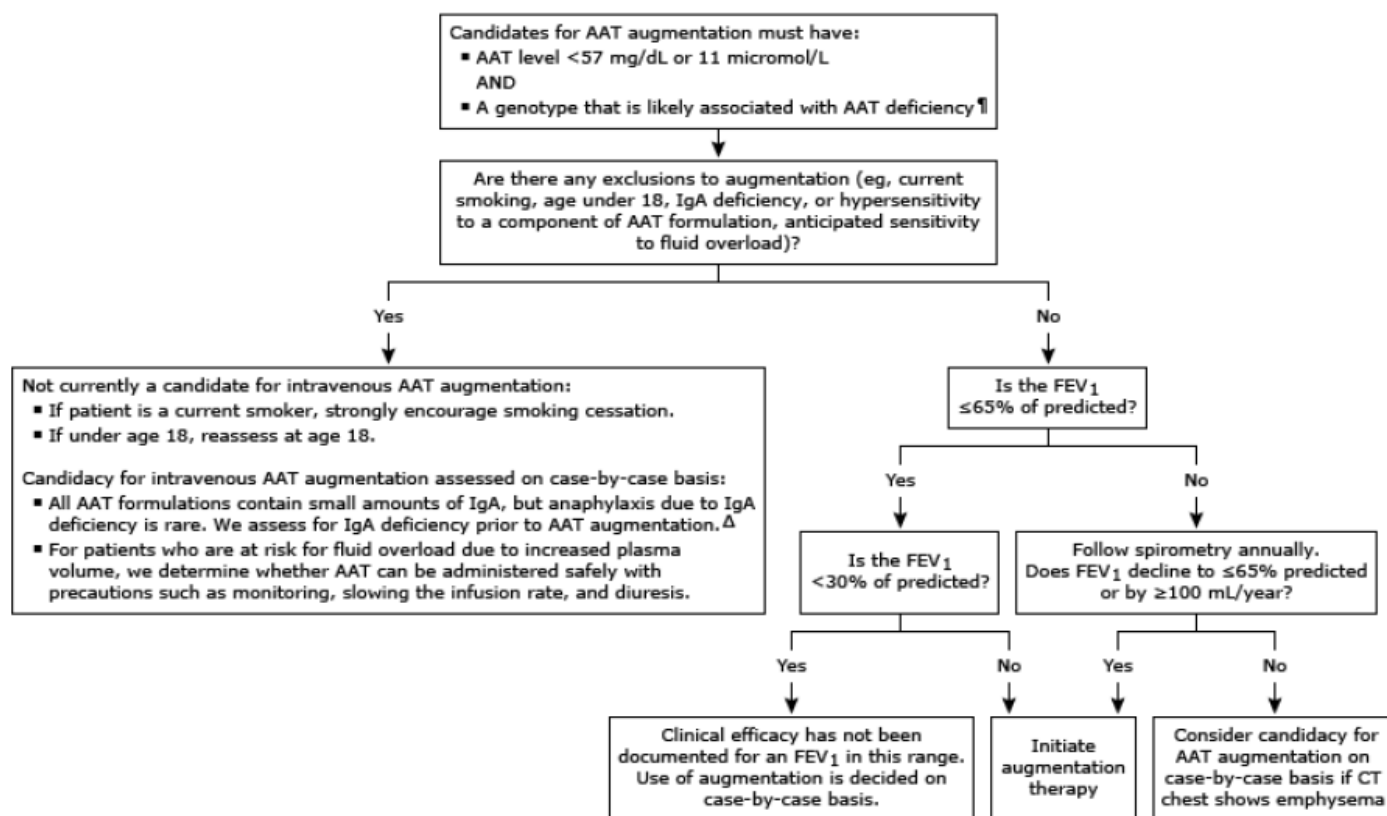
Genotype	Risk for emphysema	True plasma level, micromol/L (SI units)	Commercial standard plasma level, mg/d
MM (normal)	No increase	20 to 48	80 to 220
MZ	Possible mild increase	17 to 33	90 to 210
SS	No increase	15 to 33	100 to 200
SZ*	Mild increase (20 to 50 percent)	8 to 16	75 to 120¶
ZZ	High risk (80 to 100 percent)	2.5 to 7	20 to 45
Null	High risk (100 percent by age 30)	0	0

Pulmonary and plasma features of the different genotypes of alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency. Measurement of AAT serum levels can be done by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or nephelometry.

* Heterozygotes with the SZ genotype rarely have evidence of clinical pulmonary disease.

¶ Protective threshold of 11 micromol/L (ELISA) is approximately equal to 57 mg/dL by nephelometry.

Příloha č. 11: kritéria výběru pacientů vhodných k augmentační léčbě alfa-1-antitrypsinem (viz podrobněji výše pozn. 6) dle UpToDate – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 55



AAT: alpha-1 antitrypsin (also known as alpha-1 antiprotease); IgA: immunoglobulin A; FEV₁: forced expiratory volume in one second; CT: computed tomography.

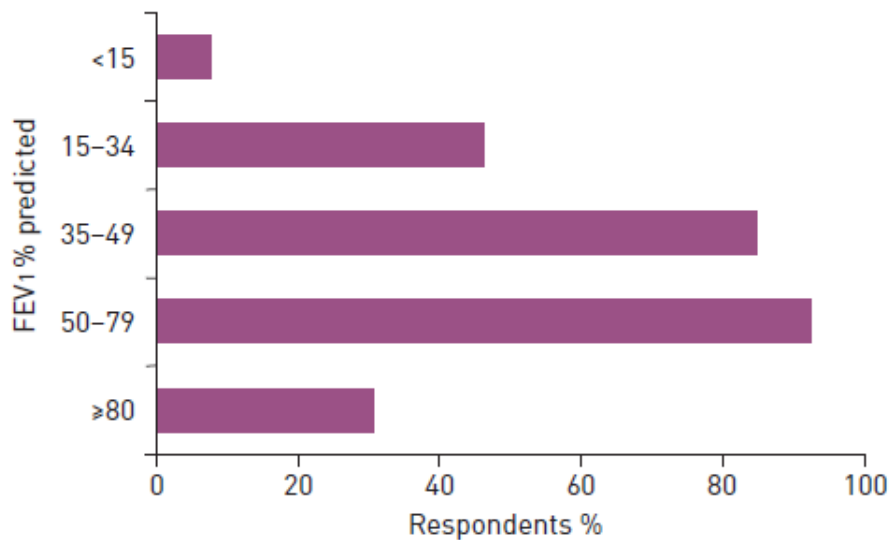
¶ For example, PI*ZZ or PI*Null. Viz také Přílohu č. 10

Δ Patients with severe IgA deficiency (<7 mg/dL) are at increased risk of anaphylaxis. Refer to UpToDate topic reviews.

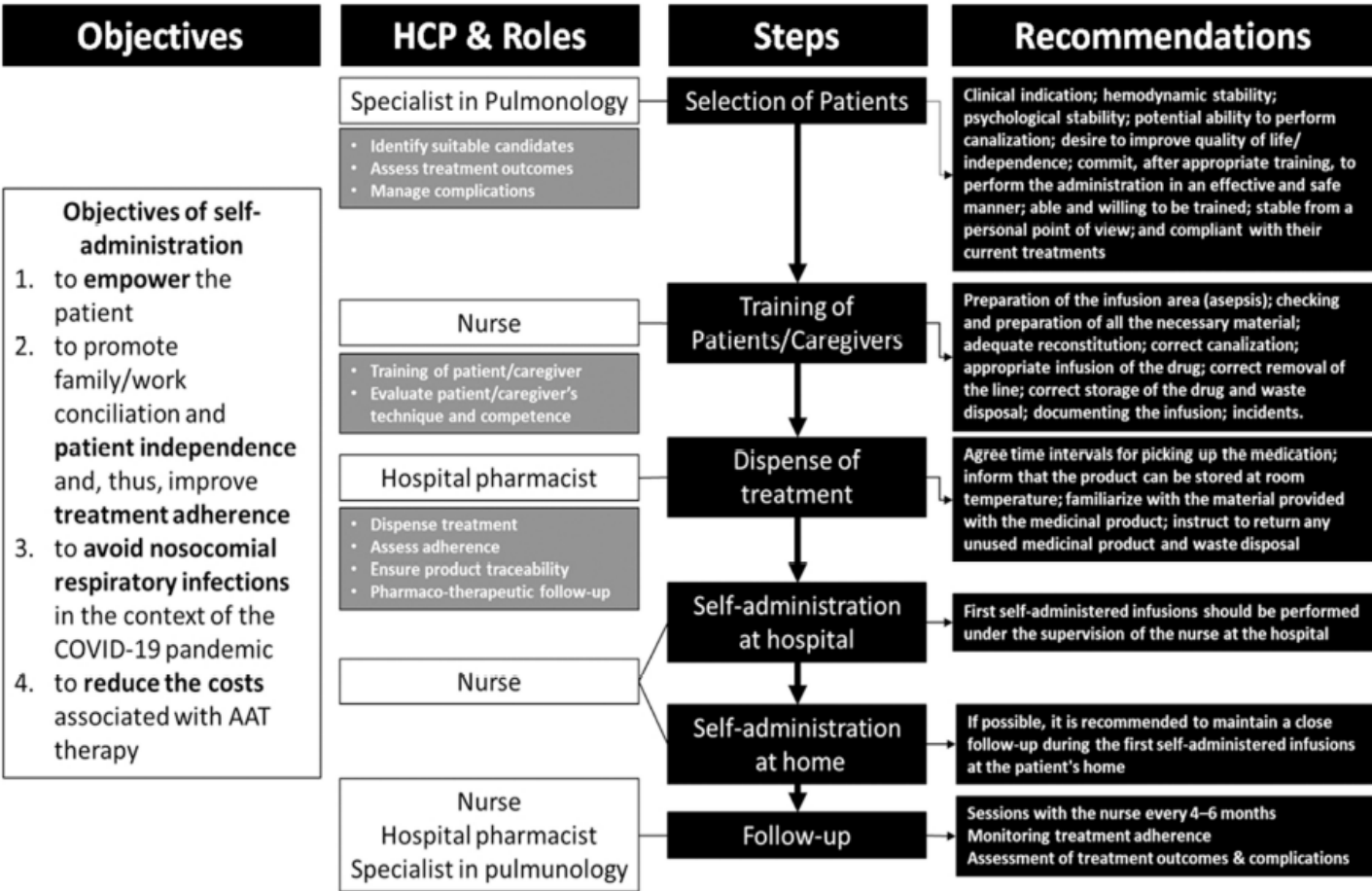
Příloha č. 12: přehled různých kritérií pro indikaci podávání AAT v určení konkrétních stupňů závažnosti respiračního onemocnění nebo rychlosti jeho progresu dle vybraných národních doporučení či LP s AAT (viz výše Přílohu č. 2) dle přehledu z roku 2023 (nahore) a výsledky expertního evropského průzkumu publikovaného v roce 2019 zjišťujícího mj. při jakém stupni poškození plicních funkcí by lékaři zvažovali zahájení AAT léčby (dole) – dle zdrojů uvedených výše pod pozn. 57, resp. 15

Guidelines and SmPCs	Recommendations
US guidelines [1]	Severe AATD in individuals with FEV ₁ <65% predicted. In individuals with FEV ₁ >65% predicted they recommend discussion about benefits and costs.
Canadian guidelines [23]	Non-smoking patients with COPD (FEV ₁ 25–80% predicted) attributable to emphysema and serum AAT <11 µM.
Belgian guidelines [24]	Non-smoking patients with AAT <50 mg·dL ⁻¹ and FEV ₁ 30–60% predicted and decline in FEV ₁ % pred of >0.5% per year. Also patients with FEV ₁ 60–80% predicted if decline is >1% per year.
Spanish guidelines [25]	Age >18 years, non-smoking patients with AAT <50 mg·dL ⁻¹ , emphysema by CT or lung function with FEV ₁ <80% predicted. AT should not be discontinued even if FEV ₁ falls below 25% predicted.
Argentinian guidelines [26]	Age >18 years, non-smoking patients with AAT <50 mg·dL ⁻¹ , emphysema by CT or lung function with FEV ₁ <80% predicted. AT should not be discontinued even if FEV ₁ falls below 25% predicted. Not recommended in Pi*MZ and the majority of Pi*SZ except if they have AAT <50 mg·dL ⁻¹ and fulfil all other criteria.
Portuguese guidelines [27]	Age >18 years, COPD attributed to emphysema caused by AATD, serum level <57 mg·dL ⁻¹ , FEV ₁ 30–70% predicted, or if FEV ₁ >70% predicted, a decline in FEV ₁ >120 mL·year ⁻¹ . Individual decision in other cases and AT should not be discontinued in case of deterioration of lung function.
Polish guidelines [28]	Severe AATD, emphysema, non-smoking patients with AAT <11 µM, FEV ₁ 30–65% predicted or annual decline in FEV ₁ >50 mL·year ⁻¹ .
Australian and New Zealand guidelines [29]	AT could be considered in non-smoking patients with AATD (conditional recommendation and low-quality evidence).
Prolastin SmPC [30]	Indicated for chronic AT in patients with documented severe AATD (e.g. genotypes Pi*ZZ, Pi*Z (null), Pi* (null.null) and Pi*SZ). Patients must be on optimal pharmacological and non-pharmacological treatment and show signs of progressive pulmonary disease (e.g. reduced FEV ₁ , impairment in walking distance or increasing number of exacerbations), as evaluated by a healthcare provider with experience in AATD treatment.
Respreeza SmPC [31]	Indicated to reduce the progression of emphysema in adults with documented severe AATD (e.g. genotypes Pi*ZZ, Pi*Z (null), Pi* (null.null) and Pi*SZ). Patients must be on optimal pharmacological and non-pharmacological treatment and show signs of progressive pulmonary disease (e.g. reduced FEV ₁ , impairment in walking distance or increasing number of exacerbations), as evaluated by a healthcare provider with experience in AATD treatment.
Glassia SmPC [32]	Indicated for chronic AT and maintenance therapy in individuals with clinically evident emphysema due to severe hereditary alpha-1-Pi deficiency.
Zemaira SmPC [33]	Indicated for chronic AT and maintenance therapy for adults with alpha-1-Pi deficiency and emphysema.
Alfalastin SmPC [34]	Indicated in replacement therapy for adults with severe forms of primary AATD, phenotype Pi*ZZ or Pi*SZ, with pulmonary emphysema. The treatment is to be implemented as soon as possible after the first signs of emphysema. It is to be continued either continuously, especially in case of highly progressive emphysema, or through discontinuous cycles during episodes of bronchopulmonary infections.

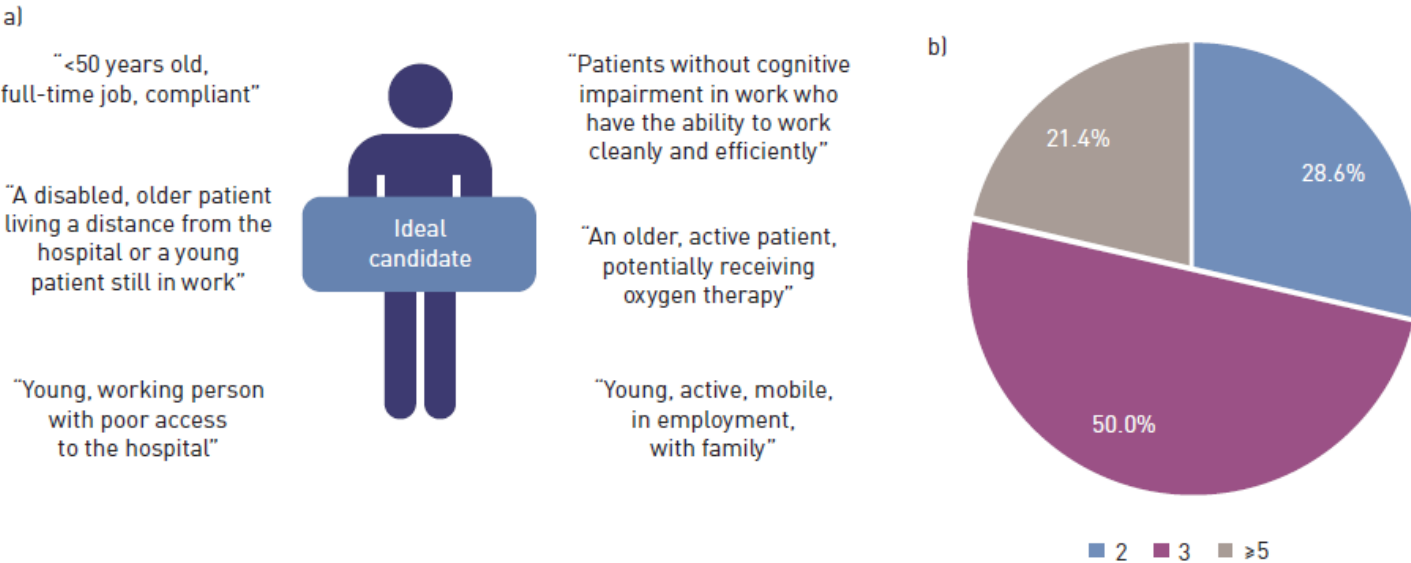
AAT: alpha-1 antitrypsin; AATD: alpha-1 antitrypsin deficiency; CT: computed tomography; ERS: European Respiratory Society; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; Pi: proteinase inhibitor; SmPC: summary of product characteristics.



Příloha č. 13: přehled jednotlivých kroků, doporučení pro implementaci programu samoaplikace alfa-1-antitrypsinu (dále jen „AAT“ – viz pozn. 6) a role jednotlivých zdravotníků (tzv. „HCP“) dle Španělského doporučení k samoaplikaci AAT z roku 2023 (nahore) a výsledky expertního evropského průzkumu publikovaného v roce 2019 zjišťujícího mj. pohled lékařů na samoaplikaci AAT (dole) – dle zdrojů uvedených výše pod pozn. 58, resp. 15



a) ideální kandidát pro samoaplikaci; b) počet tréninkových lekcí potřebných k tomu, aby byl pacient schopen nezávislé samoaplikace přípravku s AAT



Příloha č. 14: přehled nejdůležitějších kontroverzních otázek týkajících se augmentační terapie alfa-1-antitrypsinem (dále jen „AAT“ – viz pozn. 6) a navrhovaných odpovědí podle přehledu z roku 2023 – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 57

Question	Why this question?	Proposed answer
1. Is there a threshold of AAT serum levels to indicate AT?	The widely accepted protective threshold is 11 μM , although there may be variability between subjects.	It is better to initiate AT based on genotype and clinical characteristics than in AAT serum levels.
2. When should AT be initiated?	Criteria for AT are very wide and may include patients that may not always benefit from AT.	The decision to initiate AT should be made by expert teams after careful evaluation of clinical and functional characteristics and a pros and cons discussion with the patient.
3. Which is the right therapeutic dose regimen?	The approved dose regimen is 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{week}^{-1}$, but infusions are also prescribed every 2, 3 or 4 weeks.	The most appropriate dose regimen is weekly administration, although two-weekly administration of 120 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ can achieve appropriate trough serum levels in most patients. Three-weekly and monthly administrations are not recommended.
4. Is AT indicated in patients with very severe disease?	After the initial findings from the NHLBI suggesting lack of effect of AT on rate of decline in FEV_1 in patients with $\text{FEV}_1 < 30\%$ predicted, some guidelines do not recommend AT in these patients.	Yes, it is indicated in this patient group. The NHLBI study suggested increased survival in patients receiving AT. FEV_1 decline is not a sensitive outcome in severe disease.
5. Is AT indicated in patients with Pi^*SZ or Pi^*MZ genotypes?	Data from clinical registries show that an increasing number of Pi^*SZ and even Pi^*MZ patients are treated with AT.	AT is not indicated in Pi^*MZ and in most Pi^*SZ patients. More evidence is needed about the efficacy of AT in Pi^*SZ .
6. Is AT indicated in patients with AATD and bronchiectasis?	There is increasing elastase burden in the lungs of bronchiectasis patients.	AT is not currently indicated in bronchiectasis. There is no evidence of clinical efficacy, or of efficacy in the prevention of exacerbations. More evidence is needed regarding inhaled AT in bronchiectasis.
7. Is AT indicated in patients with AATD and asthma?	Diagnosis of asthma in AATD is frequent and AATD may be involved in the pathophysiology of asthma.	AT is not currently indicated in patients with asthma. AT has only demonstrated efficacy in reducing the rate of decline of lung density; no other significant effects on respiratory symptoms or exacerbations have been demonstrated.
8. Who should prescribe AT?	AATD is a rare disease, and the clinical evolution of each person is very difficult to predict. Thus, there is a great variability in the opinion of prescribers about when and how to treat.	Prescription of AT should be supervised by accredited reference centres.
9. Is AT indicated after lung transplant?	The imbalance between proteases/antiproteases persists after lung transplant.	There are some reports of the beneficial impact of AT on prevention of infections, preservation of the graft and on graft versus host disease; however, it cannot be recommended for general use due to very limited evidence.
Strong negative or positive views are highlighted in bold. AAT: alpha-1 antitrypsin; AATD: alpha-1 antitrypsin deficiency; FEV_1 : forced expiratory volume in 1 s; NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute.		

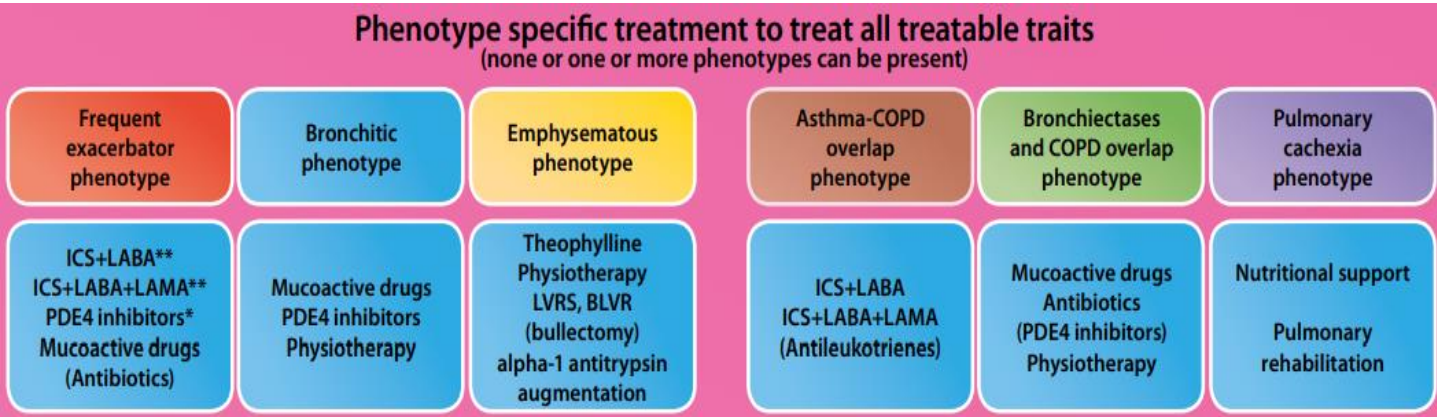
Příloha č. 15: přehled guidelineem GOLD²⁵ navrhované rozdělení etiotypů CHOPN (viz výše pozn. 24) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 25

Classification	Description
Genetically determined COPD (COPD-G)	Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) Other genetic variants with smaller effects acting in combination
COPD due to abnormal lung development (COPD-D)	Early life events, including premature birth and low birthweight, among others
Environmental COPD	
Cigarette smoking COPD (COPD-C)	Exposure to tobacco smoke, including <i>in utero</i> or via passive smoking Vaping or e-cigarette use Cannabis
Biomass and pollution exposure COPD (COPD-P)	Exposure to household pollution, ambient air pollution, wildfire smoke, occupational hazards
COPD due to infections (COPD-I)	Childhood infections, tuberculosis-associated COPD, HIV-associated COPD
COPD & asthma (COPD-A)	Particularly childhood asthma
COPD of unknown cause (COPD-U)	

Příloha č. 16: přehled iniciální farmakologické léčby pacientů s CHOPN (viz výše pozn. 24) dle doporučení GOLD²⁵ z roku 2024 (nahore) a další, „fenotypicky“ specifické léčby dle doporučení v ČR⁶⁴ (obrázek dole) – dle zdrojů uvedených výše pod pozn. 25, resp. 64 (pro definici stupňů závažností obstrukce u CHOPN viz Přílohu č. 3) (vysvětlení pojmu exacerbace viz výše pozn. 62, vysvětlení symptomatických škál CAT a mMRC viz výše pozn. 61)



*Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers; single inhalers improve adherence to treatment
Exacerbations refers to the number of exacerbations per year; eos: blood eosinophil count in cells per microliter; mMRC: modified Medical Research Council dyspnea questionnaire; CAT™: COPD Assessment Test™.



*Preferred if chronic bronchitis or history of pneumonia **Preferred if blood eosinophilia in stable COPD or if history of exacerb. with blood eosinophilia

Příloha č. 17: Tzv. modified Medical Research Council („mMRC“ – viz výše pozn. 61) stupnice dušnosti u pac. s CHOPN (viz výše pozn. 24) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 63 (pro tzv. ABE systém rozdělení pacientů viz Přílohu č. 16)

Dušnost dle mMRC	Popis stupně dušnosti
0.stupeň	bez dušnosti při běžné fyzické aktivitě, dušnost jen při velké námaze (chůze do kopce)
1.stupeň	obtíže s dýcháním při rychlé chůzi po rovině či při chůzi do nepatrného kopce
2.stupeň	pro dušnost je třeba chodit pomaleji než lidé stejného věku
3.stupeň	zastavení pro dušnost po 100 m či po několika minutách chůze po rovině
4.stupeň	dušnost při minimální námaze (oblékání, svlékání, ranní hygiena) či v klidu

Příloha č. 18: CAT dotazník (viz výše pozn. 61) pro hodnocení stupně závažnosti symptomů u pacientů s CHOPN (viz výše pozn. 24) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 63 (pro tzv. ABE systém rozdělení pacientů viz Přílohu č. 16)

Nikdy nekašlu	0 1 2 3 4 5	Kašlu stále
Vůbec nemám zahleněné průdušky	0 1 2 3 4 5	Mám silně zahleněné průdušky
Vůbec nemám pocit sevřeného hrudníku	0 1 2 3 4 5	Mám pocit hodně sevřeného hrudníku
Když jdu do kopce nebo po schodech do jednoho patra, nezadýchám se	0 1 2 3 4 5	Když jdu do kopce nebo po schodech do jednoho patra, velmi se zadýchám
Doma vykonávám bez omezení všechny činnosti	0 1 2 3 4 5	Mám velká omezení při všech činnostech doma
Věřím si, že mohu odejít z domu navzdory své plicní nemoci	0 1 2 3 4 5	Vůbec si nevěřím, že mohu kvůli své plicní nemoci odejít z domu
Spím dobře	0 1 2 3 4 5	Kvůli své plicní nemoci spím špatně
Mám spoustu energie	0 1 2 3 4 5	Nemám vůbec žádnou energii

Příloha č. 19: přehled evidencí farmakologických a nefarmakologických intervencí snižujících riziko mortality u různých podskupin pacientů s CHOPN (viz výše pozn. 24) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 25

Therapy	RCT*	Treatment effect on mortality	Patient characteristics
Pharmacotherapy			
LABA+LAMA+ICS ¹	Yes	Single inhaler triple therapy compared to dual LABD therapy relative risk reduction: IMPACT: HR 0.72 (95% CI: 0.53, 0.99) ^{1a} ETHOS: HR 0.51 (95% CI: 0.33, 0.80) ^{1b}	Symptomatic people with a history of frequent and/or severe exacerbations
Non-pharmacological Therapy			
Smoking cessation ²	Yes	HR for usual care group compared to intervention group (smoking cessation) HR 1.18 (95% CI: 1.02, 1.37) ²	Asymptomatic or mildly symptomatic
Pulmonary rehabilitation ^{3a}	Yes	Old trials: RR 0.28 (95% CI 0.10, 0.84) ^{3a} New trials: RR 0.68 (95% CI 0.28, 1.67) ^{3b}	Hospitalized for exacerbations of COPD (during or ≤ 4 weeks after discharge)
Long-term oxygen therapy ⁴	Yes	NOTT: ≥ 19 hours of continuous oxygen vs ≤ 13 hours: 50% reduction ^{4a} MRC: ≥ 15 hours vs no oxygen: 50% reduction ^{4b}	PaO ₂ ≤ 55 mmHg or < 60 mmHg with <i>cor pulmonale</i> or secondary polycythemia
Noninvasive positive pressure ventilation ⁵	Yes	12% in NPPV (high IPAP level) and 33% in control HR 0.24 (95% CI 0.11, 0.49) ⁵	Stable COPD with marked hypercapnia
Lung volume reduction surgery ⁶	Yes	0.07 deaths/person-year (LVRS) vs 0.15 deaths/person-year (UC) RR for death 0.47 (p = 0.005) ⁶	Upper lobe emphysema and low exercise capacity

*RCT with pre-specified analysis of the mortality outcome (primary or secondary outcome); †Inconclusive results likely due to differences in pulmonary rehabilitation across a wide range of participants and settings.

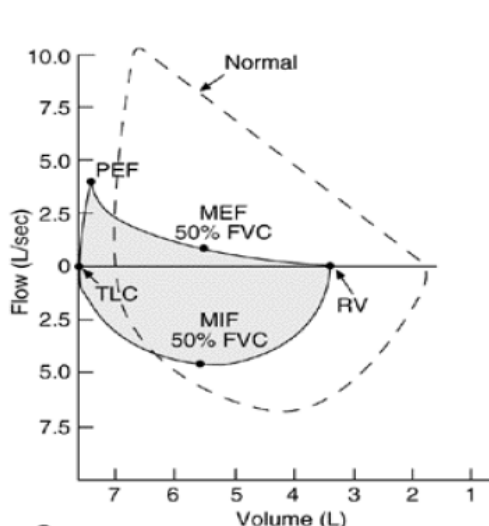
1. a) IMPACT trial (Lipson et al. 2020) and b) ETHOS trials (Martinez et al. 2021); 2. Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005); 3. a) Puhan et al. (2011) and b) Puhan et al. 2016; 4. a) NOTT (NOTT, 1980) and b) MRC (MRC, 1981); 5. Kohlein trial (Kohlein et al. 2014); 6. NETT trial (Fishman et al. 2003)

ICS: inhaled corticosteroid; IPAP: inspiratory positive airway pressure; LABA: long-acting beta₂-agonist; LABD: long-acting bronchodilator; LAMA: long-acting anti-muscarinic; LTOT: long-term oxygen therapy; NPPV: noninvasive positive pressure ventilation; LVRS: lung volume reduction surgery; UC: usual treatment control group.

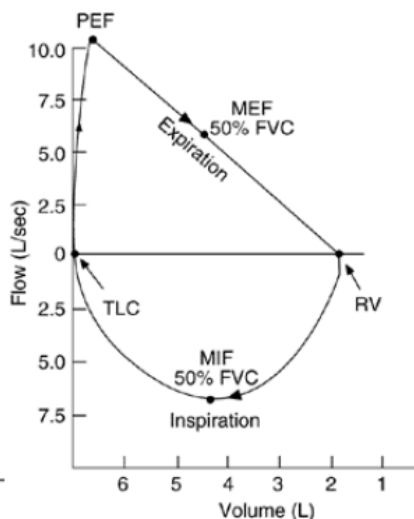
Příloha č. 20: přehled spirometrických křivek (viz výše pozn. 29) u zdravého člověka a při obstrukční/restriktivní poruše (viz podrobněji výše pozn. 18) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 63 (viz také výše Přílohy č. 4 a 5)

(Zkratky (dle zdroje pod pozn. 65): PEF – vrcholový výdechový průtok („peak expiratory flow“), MEF – max. výdechový průtok při daném FVC („maximal expiratory flow“), FVC – usilovná vitální kapacita („forced vital capacity“ – viz pozn. 18), MIF – max. nádechový průtok při daném FVC, TLC – totální plicní kapacita („total lung capacity“ – viz pozn. 18), RV – reziduální objem („residual volume“ – viz pozn. 18))

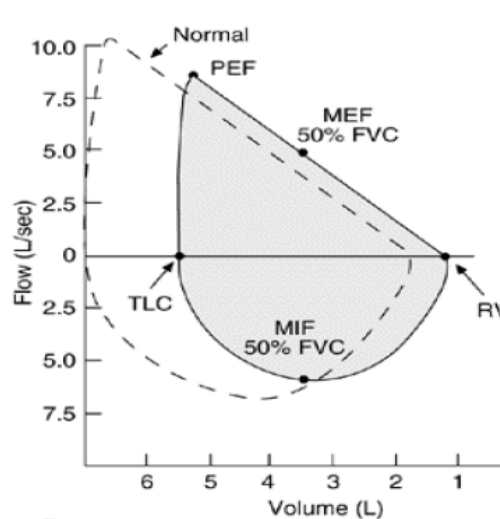
OBSTRUKCE



NORMA



RESTRIKCE



Příloha č. 21: přehled obecných kritérií pro referování pacientů s CHOPN (viz výše pozn. 24) transplantačnímu centru spolu s absolutními kontraindikacemi (CAVE! dále ještě existuje přehled vysoce a obecně rizikových faktorů nepříznivého potransplant. průběhu!) k transplantaci plic (viz výše pozn. 54) dle doporučení v ČR z roku 2023 – dle zdroje pod pozn. 66

Kritéria pro referování nemocných s CHOPN

- BODE index 5-6 spolu s některým z následujících faktorů: časté exacerbace, vzestup BODE indexu o >1 během posledních 24 měsíců, poměr průměru plicnice a aorty na CT hrudníku >1, FEV₁ 20-25 % náležité hodnoty
- Klinická deteriorace navzdory maximální léčbě zahrnující medikaci, plicní rehabilitaci, oxygenoterapii a event. i noční neinvazivní ventilaci
- Špatná kvalita života neakceptovatelná pro pacienta
- Současné referování kandidátů volum reduktivního výkonu k předtransplantačnímu vyšetření

BODE index - Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea, Exercise (viz podrobněji níže Přílohu č. 22); CT - počítačová tomografie; FEV₁ - usilovný expirační objem za jednu sekundu (viz pozn. 18)

Absolutní kontraindikace transplantace plic

- Neochota pacienta postoupit LuTx
- Malignita s vysokým rizikem rekurence nebo úmrtí způsobeného nádorem
- Chronické selhání ledvin s GF <40 ml/min./1,73 m² (s výjimkou zvažované multiorgánové transplantace)
- Akutní koronární syndrom nebo akutní infarkt myokardu během posledních 30 dnů
- Cévní mozková příhoda během posledních 30 dnů
- Jaterní cirhóza s portální hypertenzí nebo poruchou syntetické funkce jater (s výjimkou multiorgánové transplantace)
- Akutní selhání jater
- Akutní selhání ledvin s rostoucí koncentrací kreatininu nebo na dialýze s nízkou pravděpodobností zotavení
- Septický šok
- Aktivní extrapulmonální nebo diseminované infekce
- Aktivní tuberkulózní infekce
- HIV infekce s detekovatelnou virovou náloží
- Limitovaný funkční stav s nízkým rehabilitačním potenciálem
- Progresivní kognitivní porucha
- Opakované epizody non-adherence bez tendence ke zlepšení
- Aktivní toxikomanie nebo drogová závislost včetně nikotinu
- Další závažné stavy, u kterých lze očekávat limitované přežití po LuTx

Příloha č. 22: index BODE (může nabývat hodnot od 0-10) používaný mj. také při stratifikaci pacientů s CHOPN (viz výše pozn. 24) pro referování transplantačnímu centru v ČR (viz Přílohu č. 21) - dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 67

(Poznámky: pro FEV₁ viz výše pozn. 18, pro mMRC viz výše pozn. 61 a Přílohu č. 17)

parametr	Bodové ohodnocení			
	0	1	2	3
BMI (index tělesné hmotnosti)	> 21	≤ 21		
obstrukce (FEV ₁ % náležité hodnoty)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
dušnost (MMRC škála)	0-1	2	3	4
cvičení (6-MWD)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

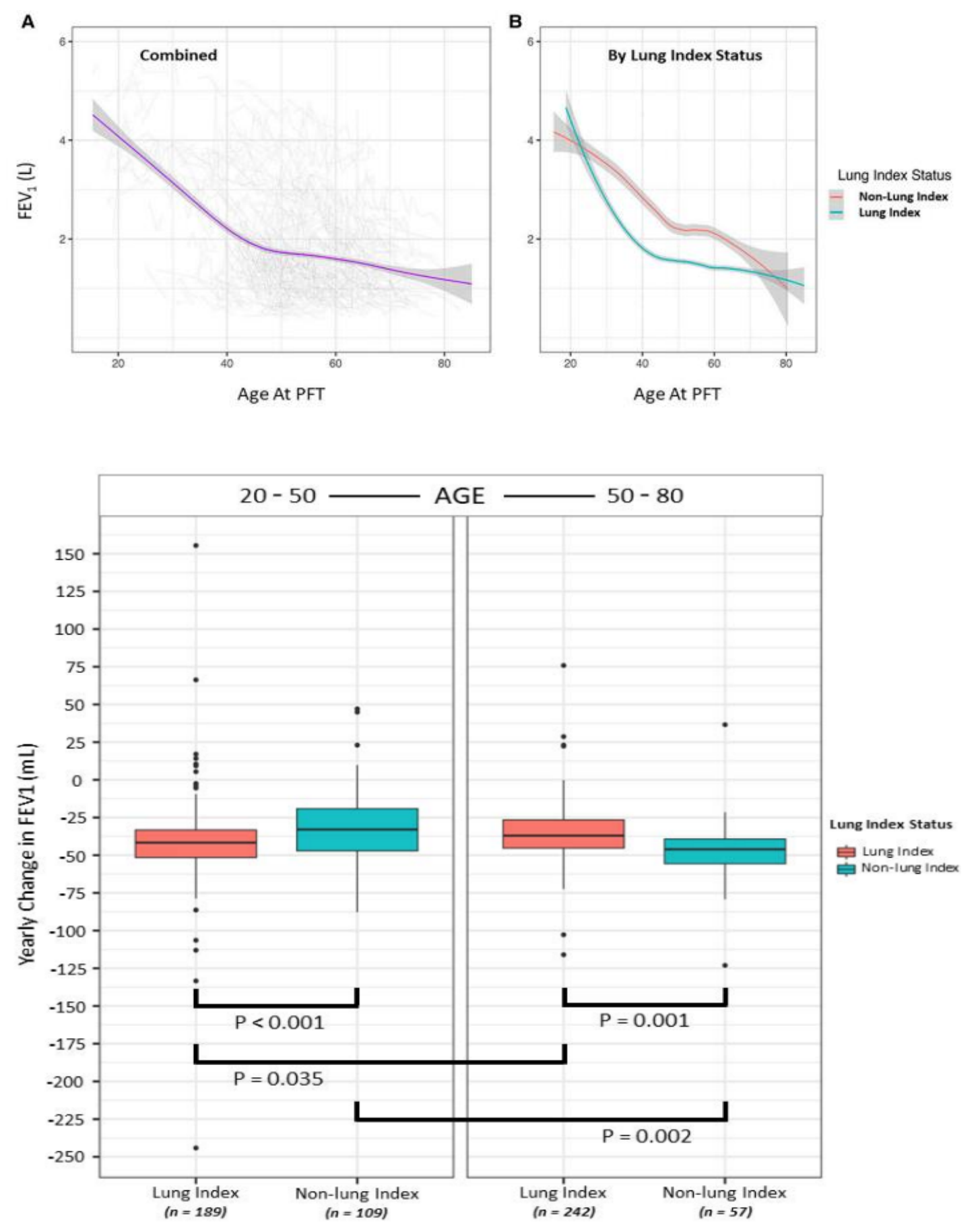
BMI – body-mass index neboli index tělesné hmotnosti, FEV₁ – % náležité hodnoty pro věk a výšku nemocného (postbronchodilatační), MMRC – modifikovaná MRC (Medical Research Council) škála dušnosti, 6-MWD – vzdálenost ušlá během 6minutového testu chůze (v metrech)

Příloha č. 23: přehled některých studií s augmentační terapií alfa-1-antitrypsinem (dále jen „AAT“ – viz pozn. 6) – upraveno dle zdroje pod pozn. 14 (autorem doplněny studie označeny textem „viz pozn. ...“ a názvy RCT studií)

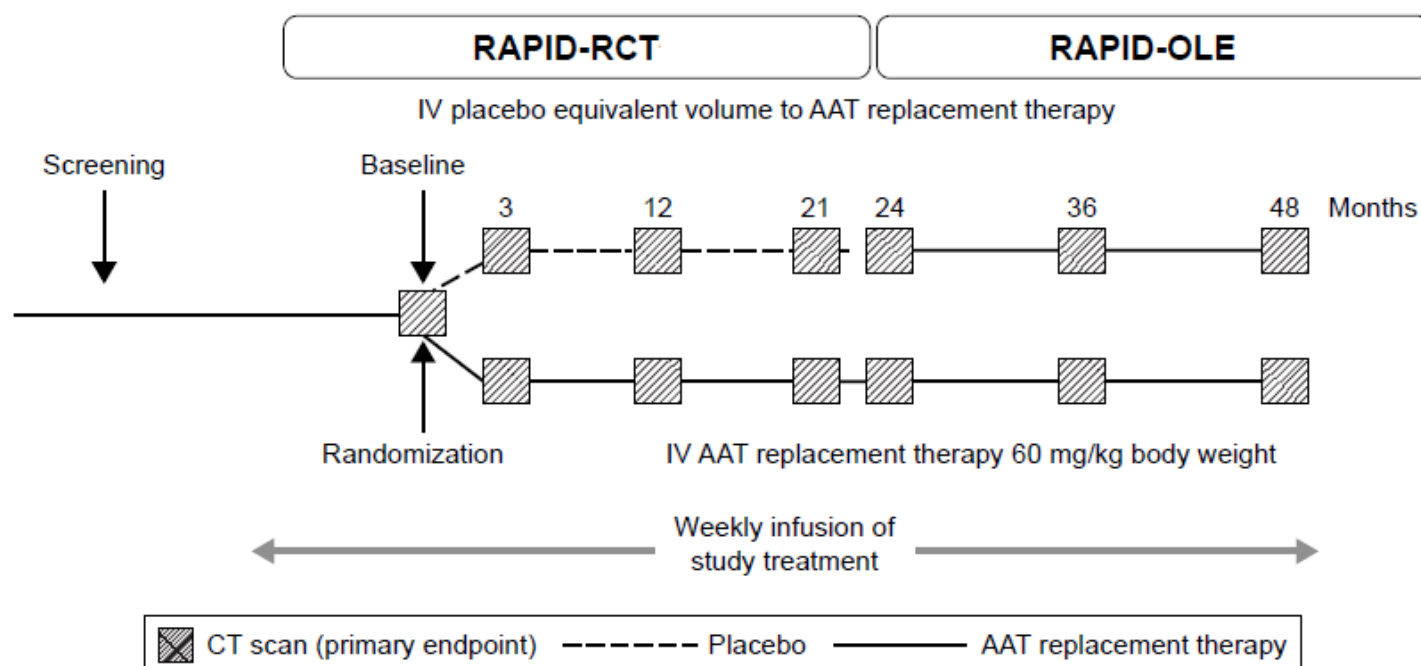
Study design	Author, year [Ref.]	Intervention	Comparator	Primary outcome	Subjects n	Duration of treatment	Effect of treatment
RCT vs placebo	DIRKSEN, 1999 "Danish-Dutch" study	250 mg·kg ⁻¹ augmentation 4 weekly	625 mg·kg ⁻¹ albumin solution	FEV ₁ decline	58	≥3 years	FEV ₁ decline ns difference 59 vs 79 mL·year ⁻¹ (p=0.25); reduced CT decline 2.6 vs 1.5 g·L ⁻¹ ·year ⁻¹ (p=0.07)
	DIRKSEN, 2009 EXACTLE study	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	2% albumin solution	CT densitometry	77	≥2 years	Reduced CT decline 1.4 vs 2.2 g·L ⁻¹ ·year ⁻¹ (p=0.06)
	CHAPMAN, 2015 RAPID study	60 mg·kg ⁻¹ Zemaira weekly	Lyophilised preparation	CT densitometry	180	≥2 years	Reduced CT decline 1.5 vs 2.2 g·L ⁻¹ ·year ⁻¹ (p=0.03)
	McElvaney, 2017 RAPID-OLE study	60 mg·kg ⁻¹ Zemaira weekly-placebo from RAPID	Zemaira - early interv. group cont. from RAPID	CT densitometry	140	≥2 years	Reduced CT decline NS 1.3 vs 1.6 g·L ⁻¹ ·year ⁻¹ [p=0.82] from 2 nd year to 4 th year
Observational with control	SEERSHOLM, 1997 [93]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin or Trypsone weekly	No augmentation	FEV ₁ decline	295	1 year	Reduced FEV ₁ decline 53 vs 75 mL·year ⁻¹ (p=0.02)
	AAT registry group, 1998 (viz pozn. 73)	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	↓ frequency or no augmentation	FEV ₁ decline, survival	722 (augm.) 326 (no augm.)	12–86 month	<u>Mortality RR 0.64 [p=0.03]</u> , ns difference in FEV ₁ decline overall (p=0.40), if FEV ₁ 35–49%, decline lower on treatment 66 vs 93 mL·year ⁻¹ (p=0.03)
	WENCKER, 2001 [95]	60 mg·kg ⁻¹ augmentation weekly	Data prior to augmentation	FEV ₁ decline	96	≥12 months	Reduced FEV ₁ decline 34 vs 49 mL·year ⁻¹ (p=0.02)
	STOLLER, 2003 [94]	Any dosing regimen augmentation	Usual care	Adverse events	1129	12–86 months	83% augmented patients had no adverse events; rate 0.02 events per patient per month
	TONELLI, 2009 [96]	Any dosing regimen augmentation	No augmentation	FEV ₁ decline	164	Mean 42 months	Reduced FEV ₁ decline 37 vs 46 mL·year ⁻¹ (p=0.05)
	BARROS-TIZON, 2012 [97]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin or Trypsone at any interval	Data prior to augmentation	Exacerbation rate	127	18 months	Reduced exacerbation rate 1.2 vs 1 per year (p<0.01), reduced hospitalisation costs
	Ellis, 2023 (viz pozn. 72)	60 mg·kg ⁻¹ AAT weekly (94%) 120mg·kg ⁻¹ ã 2 weeks (4%)	No augmentation	SGRQ score (viz pozn.61) survival	426 (augm.) 115 (control)	1-8 years	Mean annual deterioration of SGRQ score ^{#1} was 1.43 points greater/year in the control group [p=0.003] Median 7ys survival was NS 87.8% vs 82.7% [p=0.66]
	Fraughen, 2023 (viz pozn. 74)	AAT augm.- dosage not specified, pts from Ireland, Switz. Austria	No augmentation	FEV ₁ decline, survival	213 (augm.) 364 (control)	4-16 years	<u>Mortality HR 0.61 [p=0.0008]</u> , GOLD st.2 (50% ≤ FEV ₁ < 80%) lung indexes were the only group to show a significant reduction in FEV ₁ decline: 33 vs 45 mL·year ⁻¹ [p=0.007] <u>CAVE! there was significant heterogeneity between cohorts!</u> <u>CAVE! pts were divided according to "lung index status" (viz pozn. 75)!</u>
Observational, no control	WEWERS, 1987 [82]	60 mg·kg ⁻¹ augmentation weekly	N/A	Serum AAT level, safety	21	6 months	AAT level improved vs baseline, low adverse event rate (i.e. safe)
	SCHMIDT, 1988 [98]	60 mg·kg ⁻¹ augmentation weekly	N/A	Serum AAT level	20	6 months	AAT level maintained at 35% of normal (equivalent to PiMZ)
	BARKER, 1994 [99]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly [¶]	N/A	Functional status	14	12–48 months	12 out of 14 patients stabilised self-reported functional status
	MIRAVITLES, 1994 [101]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly*	N/A	Safety, AAT level	13	Up to 6 years	No significant adverse events; 10 out of 13 trough AAT >50 mg·dL ⁻¹
	BARKER, 1997 [100]	120 mg·kg ⁻¹ Prolastin fortnightly	N/A	AAT level, safety	23	20 weeks	Trough levels inadequate with fortnightly dosing, treatment safe
	SCHWABLMAIR, 1997 [102]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	N/A	FEV ₁	20	3 years	FEV ₁ decline 36 mL·year ⁻¹
	WENCKER, 1998 [103]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	N/A	FEV ₁ decline, safety	443	3.1–82.8 months	FEV ₁ decline 57 mL·year ⁻¹ on treatment, which was deemed safe
	CAMPOS, 2009 [106]	Any form of augmentation	N/A	Compared age >60 years to <60 years	1062	1 year	Older subjects exhibited more indolent disease with fewer exacerbations
	CAMPOS, 2009 [105]	Any form of augmentation	N/A	Exacerbations	922	1 year	Mean exacerbations 2.4 per year, 17 days per episode
	VIDAL, 2010 [108]	60 mg·kg ⁻¹ Trypsone weekly	N/A	Safety	23	24 weeks	1 out of 555 infusions had a treatment related adverse event
	SUBRAMANIAN, 2012 [107]	60 mg·kg ⁻¹ Prolastin weekly	N/A	PET CT	10	12 weeks	ns difference in PET signal on treatment

RCT: randomised controlled trial; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; ns: nonsignificant; CT: computed tomography; D_{lco}: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; AAT: α1-antitrypsin; FVC: forced vital capacity; N/A: not applicable; PET: positron emission tomography. [#]: crossover study (either wholly or as follow on for the placebo group); [¶]: some patients changed to 120–180 mg·kg⁻¹, 2–3 weekly *: changed to 240 mg·kg⁻¹, 4 weekly.

Příloha č. 24: analýza vztahu mezi absolutním poklesem hodnoty FEV₁ (viz výše pozn. 18) a věkem ve studii Fraughena a kol. z roku 2023 (viz pozn. 74) rozdělená dle tzv. „index lung statusu“ (viz výše pozn. 75) – dle zdroje pod pozn. 74
(Poznámky: PFT – funkční vyšetření plic (viz výše pozn. 18))



Příloha č. 25: design studií RAPID (viz také Přílohu č. 26) s LP RESPREEZA/resp. ZEMAIRA (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem) obsahující AAT – upraveno dle zdrojů pod pozn. 71, 76 a 77 (Zkratky: AAT - alpha 1 antitrypsin; CT - computed tomography; IV - intravenous; OLE - open-label extension; RCT - randomized controlled trial. Viz také výše Přílohu č. 7 týkající se parametru PD15.)



Studie RAPID-OLE byla otevřená, nekontrolovaná studie - pacienti, kteří dokončili 2letou léčbu a období pozorování ve studii RAPID (s výjimkou těch, kteří se účastnili studie v USA) byli pozváni k účasti ve studii RAPID-OLE. Všichni pacienti dostávali intravenózně AAT v augmentační dávce 60 mg/kg 1x týdně (jako ve studii RAPID) po dobu až 2 let. Ti jedinci, kteří již byli přiděleni k léčbě AAT během studie RAPID představovali skupinu tzv. "Early Start" (na konci studie RAPID-OLE tedy dostávali až 4 roky nepřetržité terapie AAT). Jedinci, kteří dostávali placebo ve studii RAPID a teprve po vstupu do studie RAPID-OLE začali dostávat augmentační léčbu AAT, představovali skupinu tzv. "Delayed Start" a měli tedy maximální expozici AAT 2 roky na konci studie.⁷⁶

Primárním hodnoceným parametrem účinnosti u studií RAPID byla plicní hustota, konkrétněji srovnání léčby pro roční míru změny ve fyziologicky upraveném 15. percentilu plicní hustoty (tzv. "PD15" - viz podrobněji pozn. 19), měřené CT skenem. CT měření plicní denzitometrie bylo ověřeno jako primární klinický cíl pro návrhy klinických studií při monitorování progresu emfyzému u AATD - viz podrobněji pozn. 69. Hodnotící radiolog byl určen jako dílčí vyšetřovatel a prováděl školení napříč místy, kde byla studie prováděna. Byly požadovány tzv. "víceřezové" CT skenery s alespoň 4 řadami detektorů a pro vyžadované standardizované skenovací protokoly, které definovaly pohledy a byly optimalizovány pro vyhodnocení hustoty pro každý typ skeneru. Před skenováním prvního pacienta a také po jakémkoliv "upgradu"/údržbě CT skeneru musela pracoviště předložit kalibrační skeny fantomů (tzn. modely z plexiskla se standardizovanými vlastnostmi). Měření hustoty byla provedena centrální laboratoří s nezávislou kontrolou kvality druhým technikem a procesem dotazování na neadekvátní skeny. Skenování bylo získáno jak při celkové kapacitě plic (tzv. "TLC" - viz Přílohu č. 4), tak při funkční zbytkové kapacitě plic (tzv. "FRC" - viz Přílohu č. 4). Pro zkoumání primárně hodnoceného parametru účinnosti byla vybrána řada přístupů, včetně analýz v různých stavech inspirace a různých modelů přizpůsobení ("adjustace"). Dle CADTh⁷¹ je plná inspirace poskytuje větší plochu pro měření na snímku CT, a proto je získané měření považováno za spolehlivější.⁷¹

Příloha č. 26: charakterizace studie RAPID (viz také Přílohu č. 25) s LP RESPREEZA/resp. ZEMAIRA (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem) obsahující AAT – upraveno dle zdroje pod pozn. 71
 (Zkratky: A1-PI = alpha1-proteinase inhibitor; AE = adverse event; DLCO = diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (viz výše pozn. 18); FEV₁ = forced expiratory volume in the first second (viz výše pozn. 18); IgA = immunoglobulin A; ISWT = incremental shuttle walking test; RCT = randomized controlled trial; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire (viz výše pozn. 61))

Detail	RAPID
Designs and populations	
Study design	Double-blind, placebo-controlled RCT
Locations	Multi-centre: Australia, North America, Europe
Patient enrolment dates	First patient enrolled: March 1, 2006 Last patient enrolled: September 26, 2012
Randomized (N)	N = 180
Inclusion criteria	Patients 18 to 65 years of age with: • diagnosis of A₁-PI deficiency (A₁-PI serum levels < 11µM or 50 mg/dL), including patients who are newly diagnosed, are previously untreated, are currently being treated, or currently not on treatment therapy but were treated in the past • emphysema and a FEV₁ ≥ 35% and ≤ 70% of predicted • no signs of chronic or acute hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C or HIV infection
Exclusion criteria	• Relevant chronic diseases, except respiratory or liver disease secondary to A₁-PI deficiency • Current alcohol abuse or history of abuse of either illegal or legally prescribed drugs • History of allergy, anaphylactic reaction, or severe systemic response to human plasma-derived products or mannitol, history of transfusion reactions • Selective IgA deficiency • Acute illness within 1 week of first treatment (possible to start after recovery) • Current tobacco smoker (smoking had to be ceased at least 6 months prior study inclusion) • Conditions or behaviours that interfered with attending scheduled study visits in the opinion of the investigator, history of noncompliance, inability to perform necessary study procedures • Administration of any other experimental new drug or participation in an investigation of a marketed product within 1 month before the screening visit date • History of lung transplant, lung volume reduction surgery or lobectomy, or being on a waiting list
Drugs	
Intervention	A ₁ -PI (human) (Zemaira), 60 mg/kg IV infusion once weekly for 24 months
Comparator(s)	Double-blind placebo IV infusion once weekly for 24 months
Duration	
Phase	
Double blind	24 months
Outcomes	
Primary end point	Annual rate of decrease in lung density The primary objective is to evaluate the progression of emphysema, assessed by the decline of lung density as measured by CT.
Secondary and exploratory end points	• Exercise capacity test (ISWT) • Symptoms score (SGRQ) • Risk of pulmonary exacerbation • Pulmonary function (spirometry): ◦ FEV₁ ◦ FEV₁/FVC predicted ◦ FEV₁ to FVC ratio ◦ DLCO

Příloha č. 27: vstupní charakteristiky pacientů ve studiích RAPID (viz také výše Přílohy č. 25 a 26) s LP RESPREEZA/resp. ZEMAIRA (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem) obsahující AAT, na nižším obrázku jsou také uvedeny výsledky studie RAPID v sekundárních parametrech účinnosti (viz podrobněji výše Přílohu č. 26) – upraveno dle zdrojů uvedených výše pod pozn. 78 a 79

RAPID study	A1PI (n=93)	Placebo (n=87)
Mean age (years)	53.8 (6.9)	52.4 (7.8)
Sex		
Male	48 (52%)	50 (57%)
Female	45 (48%)	37 (43%)
Race		
White	93 (100%)	87 (100%)
FEV ₁ predicted (%)	47.4% (12.1)	47.2% (11.1)
Baseline antigenic A1PI serum concentration (μM)	6.38 (4.62)	5.94 (2.42)
Baseline CT lung density (g/L)		
TLC	45.5 (15.8)	48.9 (15.5)
FRC	47.6 (15.7)	50.7 (15.0)
Combined	46.6 (15.6)	49.8 (15.1)

Data are n (%) or mean (SD). A1PI=α1 proteinase inhibitor. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s. TLC=total lung capacity. FRC=functional residual capacity.

RAPID-OLE study	Early-start (n=76)	Delayed-start (n=64)
Age (years)	56.4 (6.9)	53.3 (7.8)
Sex		
Male	41 (54%)	38 (59%)
Female	35 (46%)	26 (41%)
Race		
White	76 (100%)	64 (100%)
BMI (kg/m ²)	25.2 (4.1)	25.9 (3.6)*
α1 antitrypsin deficiency genotypes		
SZ genotype	2 (3%)	0
Z/null genotype	1 (1%)	0
ZZ genotype	67 (88%)	61 (95%)
Other	6 (8%)	3 (5%)
A1PI concentration (μM)		
Antigenic	15.9 (3.7)	5.9 (2.5)
Functional	9.7 (2.7)	2.4 (1.4)

Data are mean (SD) or n (%). Data are from the RAPID-OLE intention-to-treat population. OLE=open-label extension. BMI=body-mass index. A1PI=alpha₁ proteinase inhibitor. *One patient had a missing value (n=63).

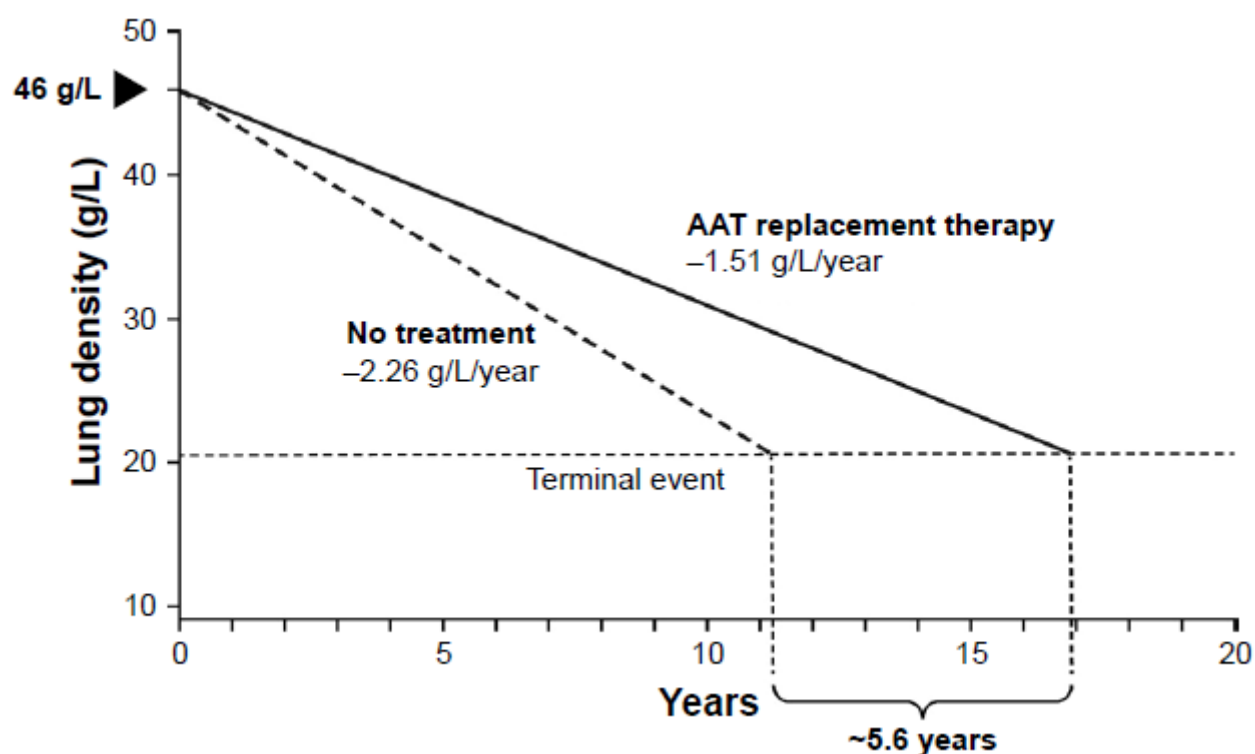
RAPID study	A1PI (n=93)		Placebo (n=87)		A1PI vs placebo
	Baseline	24 months	Baseline	24 months	Least-square mean difference
Spirometry					
Predicted FEV ₁ (%)	47.4% (12.1)	-3.1% (10.7)	47.2% (11.1)	-2.3% (13.1)	-2.26%* (p=0.21)
D _{lco} (mL/mm Hg per min; %)	13.6% (5.3)	-2.2% (18.2)	15.0% (5.6)	-1.5% (19.5)	-1.31%* (p=0.64)
SGRQ score					
Total	44.3 (17.1)	1.4 (11.1)	42.4 (18.0)	2.2 (11.7)	-0.19* (p=0.91)
Symptoms	46.5 (22.7)	-1.4 (16.7)	44.1 (24.8)	2.0 (20.1)	-1.11* (p=0.67)
Activity	62.1 (18.6)	1.7 (12.4)	60.1 (21.4)	2.6 (13.5)	-0.16* (p=0.94)
Impact	33.6 (18.4)	2.1 (14.8)	31.4 (17.6)	1.8 (12.5)	0.74* (p=0.72)
Shuttle walk distance (m)	424.5 (183.0)	10.8 (139.8)	435.1 (199.7)	16.1 (101.6)	-13.09* (p=0.48)
A1PI concentration (μM)					
Antigenic	6.38 (4.62)	10.12 (3.52)	5.94 (2.42)	-0.07 (1.32)	10.05† (p=0.02)
Functional	2.88 (3.65)	7.30 (2.50)	2.30 (1.34)	0.12 (0.96)	7.18† (p=0.02)
Exacerbations‡					
Annual number	..	1.70 (1.51-1.89)	..	1.42 (1.23-1.61)	1.26§ (0.92-1.74)
Relative duration (days)	..	13.8 (15.0)	..	10.8 (11.6)	0.56 (p=0.18)

Data are mean (SD) or n (95% CI), unless otherwise stated. A1PI=α1 proteinase inhibitor. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s. D_{lco}=diffusion capacity. SGRQ=St George's Respiratory Questionnaire. *Adjusted for country, treatment group, and baseline values. †Based on a post-hoc analysis and are the results from t tests. ‡Exacerbations occurring in the first 2 years. §Presented as an adjusted risk ratio from a negative binomial regression model in which country and treatment were fixed effects, and adjustment was made for treatment duration.

Příloha č. 28: post hoc analýza studií RAPID (viz také Přílohu č. 25) s LP RESPREEZA/resp. ZEMAIRA (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem) obsahující AAT extrapolující efekt augmentační léčby AAT jako doby do dosažení terminální respirační funkce přibližně na hladině plicní denzity 20 g/l (jako průměrná hustota plic 7 pacientů, kteří ukončili studie RAPID kvůli respiračnímu selhání, úmrtí nebo transplantaci plic – viz také výše Přílohu č. 7 týkající se plicní denzity v parametru PD15) – dle zdrojů uvedených výše pod pozn. 77 a 80

Subject	Treatment Arm	Last AE term	Reason for discharge	Age at randomization	Sex	Baseline FEV ₁ % predicted	Baseline lung density (g/L)	Last measured lung density (g/L)	Time from the study start date to last measured lung density (years)
RAPID-RCT									
1	Placebo	Chest infection	Lung transplantation	57	M	44.9	6.5	3.5	0.40
2	A ₁ -PI	Dyspnea	Withdrawal by patient	50	F	26.7	14.3	12.5	1.11
3	Placebo	Pulmonary infiltration	Withdrawal by patient	56	M	34.5	31.3	29.4	1.11
4	A ₁ -PI	Severe respiratory insufficiency	Death	58	F	35.3	25.1	25.1	0.00
5	A ₁ -PI	UTI	Lung transplantation	55	M	62.6	22.8	24.3	0.25
RAPID-OLE									
6	A ₁ -PI (Early-Start)	Cross reactivity to birch allergy	Death	56	M	40.2	35.1	25.7	2.99
7	A ₁ -PI (Delayed-Start)	Mycobacteria infection	Lung transplantation	48	F	33.0	32.7	23.2	3.94

A₁-PI alpha 1-proteinase inhibitor, AE adverse event, F female, FEV₁ forced expiratory volume in one second, M male, RAPID-OLE 2-year open-label RAPID Extension trial, RAPID-RCT 2-year, placebo-controlled RAPID trial, UTI urinary tract infection



Příloha č. 29: výsledky sekundárních parametrů účinnosti a bezpečnostních parametrů ve studiích RAPID (viz také Přílohu č. 25) s LP RESPREEZA/resp. ZEMAIRA (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem) – upraveno dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 71

Key result	RAPID study	A1-PI (N = 93)	Placebo (N = 87)
Pulmonary function: Treatment comparisons for percent change from baseline to month 24			
FEV1			
Difference between treatments ^c		-2.24	
95% CI, 2-sided P value		-5.73 to 1.26; P = 0.208	
FEV1% of predicted			
Difference between treatments ^c		-2.26	
95% CI, 2-sided P value		-5.79 to 1.26; P = 0.207	
FEV1 to FVC ratio			
Difference between treatments ^c		-4.24	
95% CI, 2-sided P value		-8.04 to -0.45; P = 0.029	
Exacerbations			
Rate of exacerbations per patient-year			
Estimated exacerbation ratio ^d		1.26	
95% CI, 2-sided P value		0.92 to 1.74; P = 0.152	
Symptoms and function			
Incremental shuttle walking test: Treatment comparison for change from baseline to month 24			
Difference between treatments ^e		-13.1 m	
95% CI, 2-sided P value		-49.3 to 23.1; P = 0.477	
SGRQ symptom scale: Treatment comparison for change from baseline to month 24 ^f			
Difference between treatments ^g		-1.11	
95% CI, 2-sided P value		-6.20 to 3.99; P = 0.669	
Harms			
AEs		92 (98.9)	86 (98.9)
SAEs		28 (30.1)	28 (32.2)
WDAEs		1 (1.1)	5 (5.7)
Deaths		1 (1.1)	3 (3.4)

Result	RAPID-OLE study	Early treatment	Delayed treatment
Harms			
Number of patients contributing to the analysis		76	64
AEs, n (%)		76 (100)	62 (96.9)
SAEs, n (%)		28 (36.8)	23 (35.9)
WDAEs, n (%)		1 (1.3)	1 (1.6)
Deaths, n (%)		1 (1.3)	0

A1-PI = alpha1-proteinase inhibitor; AE = adverse event; ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; FEV₁ = forced expiratory volume in the first second; FRC = functional residual capacity; FVC = forced vital capacity; ITT = intention to treat; P15 = 15th percentile of the lung density; SAE = serious adverse event; SD = standard deviation; SE = standard error; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; TLC = total lung capacity; WDAE = withdrawal due to adverse event.

^cTreatment comparison for percentage change from baseline to month 24 in key spirometry variables for observed values (ANCOVA) (ITT population).

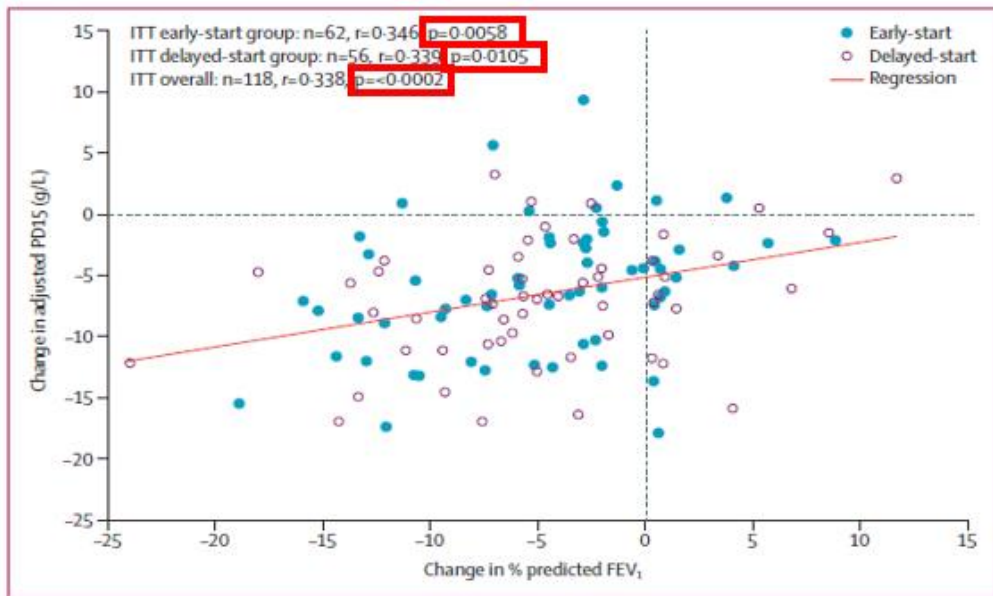
^dTreatment comparison for rate of exacerbations per patient-year (negative binomial regression model) (ITT population).

^eTreatment comparison for change from baseline to month 24 in exercise capacity test – distance walked (m) for observed values (ANCOVA) (ITT population).

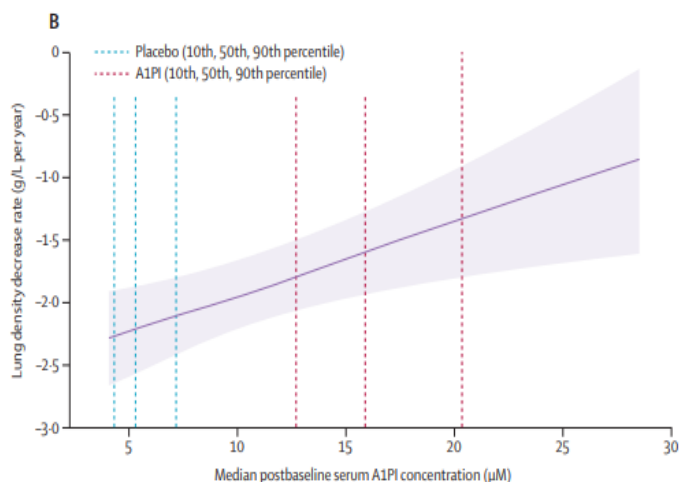
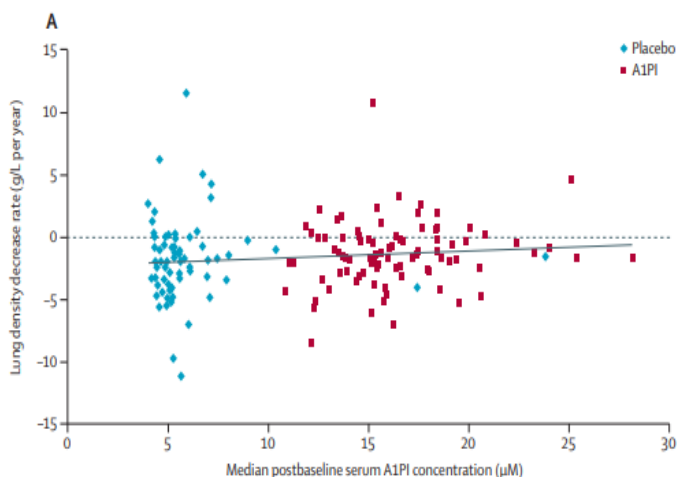
^fHigher scores in the SGRQ indicate more limitations in terms of overall health, daily life, and perceived well-being in patients with obstructive airway disease.

^gTreatment comparison for change from baseline to month 24 in SGRQ symptoms score for observed values (ANCOVA) (ITT population).

Příloha č. 30: výsledky analýzy korelace mezi adjustovanou plicní denzitou PD15 dle TLC (viz Přílohu č. 25) a změnou v % náležitých hodnot FEV₁ (viz pozn. 18) ve studiích RAPID (viz také Přílohu č. 25) s LP RESPREEZA/resp. ZEMAIRA (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 79, viz také výše pozn. 69 s dalšími informacemi týkajícími se korelace mezi CT plicní denzitou a klin. parametry (Popis: data byla použita od 1. dne do 48. měsíce v RAPID-RCT a RAPID-OLE (tzv. populace RAPID-OLE ITT) – **červeně jsou znázorněny hodnoty „p“ pro vyhodnocení statistické významnosti.** Vysvětlivky: upravené PD15 = 15. percentil denzity plic upravený podle objemu plic, FEV₁ = forced expiratory volume in the first second (viz výše pozn. 18); ITT = záměr léčit, TLC = celková kapacita plic (viz výše pozn. 18)).



Příloha č. 31: znázornění rychlosti poklesu plicní denzity při celkové kapacitě plic (viz Přílohu č. 25) v závislosti na nejnižších sérových koncentracích AAT ve studii RAPID (viz také Přílohu č. 25) s LP RESPREEZA/resp. ZEMAIRA (v Americe CSL Behring totiž distribuuje přípravek s AAT pod tímto výrobním názvem) – dle zdroje uvedeného výše pod pozn. 78 (Popis: obrázek A) - všechny datové body sérových koncentrací u všech pacientů v celém rozsahu pozorované denzity plic se snižují, obrázek B) - v křivce odezva-expozice stínovaná oblast představuje 90 % CI. Zkratky: A1PI = alfa-1-inhibitor proteinázy)



Příloha č. 32: jednotkové ceny a dávkování LP RESPREEZA a LP standardní péče (tzv. SOC – viz výše pozn. 87)

název LP	účinná látka (výrobce/kontakt pro ČR)	farmakologická skupina	dávkování dle SPC ² (týkající se jen CHOPN)	jednotková cena (NCSD) k 8.4.24	jednotková cena (NCSD) k 8.4.24 vč. bonusu	obrat. bonus k 8.4.24
TRIMBOW 5 mcg/ 9 mcg/ 87 mcg inh sol pss 120	formoterol/ glykopyrronium/ beklometason (Chiesi)	inhalační LABA/ LAMA/ IKS	2x denně 2 inhalace (tj. 2x 10 mcg/18 mcg/174 mcg)	1 148,25 Kč	1 148,25 Kč	0%
EUPHYLLIN CR N 300mg cps pro 50	theophyllin (pharmaand)	metylxantin (bronchospasm olytikum)	předpokládáno: 2x 300mg	120,79 Kč	120,79 Kč	0%
RUMIXAFEN 500mcg tbl 90	roflumilast (Sandoz)	inhibitor PDE4	udržovací dávka: 1x 500mcg	2 045,70 Kč	2 045,70 Kč	0%
RESPREEZA 1g prášek pro inf. 1x	inhibitor alfa-1- proteinasy (CSL Behring)		60 mg/kg tělesné hmotnosti, podaných jednou týdně - rychlost infuze má být asi 0,08 ml na kg těl. hmotnosti za minutu v závislosti na odpovědi a komfortu pacienta (doporučená dávka 60 mg/kg bude trvat přibližně 15 minut).	8 418,59 Kč	8 418,59 Kč	0%