



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Tratamiento sustitutivo con alfa 1 antitripsina para el enfisema pulmonar

**Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for
pulmonary emphysema**

Informe de Respuesta Rápida N°363

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Agosto de 2014



El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Lucila Rey-Ares
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: *este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.*

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 363

Tratamiento sustitutivo con alfa 1 antitripsina para el enfisema

Fecha de realización: Agosto de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Marina Romano
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto
Lic. Daniela Moraes Morelli
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

Rey-Ares L, Pichón Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A. ***Tratamiento sustitutivo con alfa 1 antitripsina para el enfisema pulmonar.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 363, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON ALFA 1 ANTITRIPSINA PARA EL ENFISEMA PULMONAR

1. CONTEXTO CLÍNICO

El déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT) es una enfermedad congénita que predispone al desarrollo de enfermedades pulmonares y hepáticas. La prevalencia de la deficiencia severa de alfa 1 antitripsina (AAT) es de 1 en 1.600 a 5.000 nacidos vivos. La AAT ayuda a regular la actividad de las proteasas, enzimas que al no ser reguladas de manera apropiada causan daño tisular.¹

La AAT es producida por el hígado y es el inhibidor de proteasas más abundante del suero humano. Se comporta como una molécula antiinflamatoria de amplio espectro cuya función es modular las reacciones inflamatorias que se producen en el cuerpo.²

El gen de la AAT se transmite de manera autosómica codominante mediante dos alelos, uno de cada progenitor. El conjunto de variantes del gen se denomina sistema Pi. El alelo normal se denomina PiM, los alelos deficientes más frecuentes son PiS y PiZ. Los alelos S y Z codifican proteínas anormales, el 80-90% de las moléculas producidas por los alelos Z y el 40-50% de las producidas por los alelos S son retenidas dentro de las células hepáticas y degradadas.²

La mayor causa de morbimortalidad entre las personas con DAAT es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, tanto en su forma de enfisema pulmonar como la bronquitis crónica), seguida por la cirrosis hepática. Los fumadores con DAAT tienen aumentado el riesgo de sufrir enfisema, así como aquellos individuos con herencia homocigota lo desarrollarán siendo adultos jóvenes. El enfisema pulmonar se caracteriza por la pérdida de tejido pulmonar y por un aumento de los espacios alveolares.¹

El tratamiento de los pacientes con enfisema pulmonar por DAAT debe comprender las medidas habituales de tratamiento de los pacientes con EPOC. Pacientes graves seleccionados podrían ser candidatos a trasplante pulmonar.²

Se propone el tratamiento sustitutivo con AAT para pacientes con déficit congénito homocigota (PIZZ) y enfisema pulmonar con el objetivo de retrasar el deterioro de la función pulmonar causado por la destrucción tisular.

2. TECNOLOGÍA

La AAT utilizada para el tratamiento sustitutivo se obtiene mediante purificación del plasma de donantes. Se la encuentra en forma de polvo liofilizado que debe ser reconstituido, o en forma de solución activa lista para ser administrada, ambas formas farmacéuticas se administran de modo endovenoso.² Las marcas autorizadas por ANMAT para su comercialización en Argentina son Prolastin-C®, Aralast® y Trypsan® en forma de polvo y Glassia® en forma de solución.³⁻⁶ Otras marcas comercializadas en el mundo, todas en forma de polvo son: Alfalastin®, Prolastin®, Prolastina®, Pulmolast®, Trypsone® y Zemaira®.⁷

La dosis recomendada es de 60mg/kg de peso de forma semanal.^{2,8}

3. OBJETIVO

El objetivo primario fue evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la terapia de sustitución con alfa 1 antitripsina en pacientes con déficit congénito y enfisema pulmonar. El objetivo secundario fue evaluar la evidencia existente acerca de la eficacia y seguridad comparada entre diferentes marcas comerciales.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

((alpha 1-Antitrypsin [Mesh] OR "alpha 1-Antitrypsin proteinase inhibitor" [Tiab] OR aralast [Tiab] OR Glassia [tiab] OR Prolastin* [tiab] OR Zemaira [tiab] OR Trypsan [tiab] OR Alfalastin [tiab] OR Pulmolast [tiab] OR Trypsone [tiab]) AND ("alpha 1-Antitrypsin Deficiency"[Mesh] OR "alpha 1-Antitrypsin Deficiency"[Tiab]))

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas (EE), guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Se hallaron un meta-análisis y siete ECAs, tres GPC, ocho políticas de cobertura y tres ETS.

Gøtzsche¹ y colaboradores realizaron una revisión Cochrane con meta-análisis. Incluyeron los únicos dos ECAs publicados.^{9,10} Ambos estudios fueron realizados por Dirksen y colaboradores (uno con Alfastin® y el otro con Prolastin®). En total incluyeron 140 pacientes no fumadores o ex fumadores, con enfisema moderado a severo y con fenotipos con alto riesgo de desarrollar EPOC (en uno se utilizó como criterio de inclusión el fenotipo PiZZ y en el segundo una concentración sérica de AAT menor a 11 µM/l). El período de seguimiento fue de entre dos y tres años. Ninguno de los estudios reportó datos relacionados con mortalidad, infecciones respiratorias, o internaciones. Sólo el estudio publicado en 2009 reportó eventos adversos: los eventos adversos serios se observaron en 10 pacientes en el grupo AAT y en 18 en el grupo placebo. El número anual de exacerbaciones y la calidad de vida fue similar entre los grupos tratamiento y placebo. El deterioro del VEF1 fue levemente mayor en el grupo placebo, esta diferencia no fue significativa (-20ml por año; IC95% -41 a 1; p=0,06). La diferencia en la difusión de monóxido de carbono fue de -0,06 mmoles/min/Kpa por año (IC95% -0,17-0,05; p=0,31). La pérdida de masa pulmonar medida por tomografía computada (TC) fue menor en el grupo AAT con una diferencia de 1,14 g/l (IC95% 0,14 a 2,14; p=0,03).

Con respecto a la comparabilidad entre marcas comerciales, se han publicado cinco ECAs de no inferioridad sobre eficacia bioquímica, farmacocinética y seguridad entre Glassia y Prolastin¹¹, entre Prolastin C y Prolastin¹², entre Respitin y Prolastin¹³, entre Aralast y Prolastin¹⁴ y entre Prolastin y Zemaira.¹⁵ Todos estos estudios han mostrado que los productos comparados han sido no inferiores, bioequivalentes y con el mismo perfil de seguridad.

Las sociedades del tórax canadiense¹⁶, estadounidense¹⁷ y española² en sus guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento sustitutivo con AAT para pacientes con enfisema pulmonar con DAAT grave y con fenotipo homocigota PiZZ o variantes raras deficitarias que cumplan con los siguientes criterios: déficit demostrado por concentraciones séricas inferiores al 35% de la normalidad, fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias, no fumadores (más de 6 meses), enfisema pulmonar demostrado por clínica con VEF1 <80%, y los casos no índice (aquellos diagnosticados por estudio genético y no por clínica respiratoria) deberán demostrar una pérdida acelerada de la función pulmonar durante al menos un año en los casos de VEF1 entre 70-80%. El Instituto Nacional de Salud del Reino Unido (NICE) en su guía para el manejo de pacientes EPOC, no recomienda el uso de AAT en pacientes con DAAT.¹⁸

Una ETS realizada por el gobierno de Canarias recomienda la financiación del tratamiento con AAT en pacientes adultos, no fumadores con fenotipo PiZZ y con VEF1 entre 30 y 65%.⁸ Una

segunda ETS realizada por la agencia canadiense de drogas y tecnologías en salud (CADTH) considera que la evidencia disponible no es concluyente en lo que se refiere a los beneficios en salud.^{19,20} Finalmente la comisión de la transparencia del ministerio de salud de Francia concluye que la AAT no proporciona beneficios reales por sobre el tratamiento habitual por lo que no recomienda su uso.²¹

Marco regulatorio local: el Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud de la República Argentina considera a la AAT para tratamiento de sustitución como una tecnología sujeta a reintegro en pacientes con déficit congénito de AAT (fenotipos: Pi ZZ, PiZ (null), Pi (null) (null), PiSZ) con enfisema panacinar que cumplan con las siguientes características: presencia de un VEF1 post-broncodilatador menor de 80% del valor teórico normal, en combinación con una relación VEF1/CVF menor de 70%.²²

Los financiadores privados de Estados Unidos coinciden en prestar cobertura para AAT en los pacientes no fumadores con DAAT con niveles menores a 11 μ M/l, fenotipo PiZZ, PiZ (null), Pi (null) (null), enfisema panacinar y deterioro documentado del VEF1. Algunas aseguradoras especifican que el VEF1 deberá encontrarse entre 30-65% del predicho o que el deterioro del VEF1 debería ser mayor a 50 o 120 ml al año. Asimismo otras extienden la cobertura a fenotipos PiSS, y PiSZ cuando los pacientes tengan los niveles de AAT arriba especificados.²³⁻

30

El precio de venta al público de las marcas comercializadas en Argentina es de AR\$18.156,86 para Glassia®; AR\$19.361,36 para Prolastin®; AR\$14.127,80 para Aralast® y AR\$15.081,61 para Trypsan® (pesos argentinos Julio/2014) equivalentes a aproximadamente a U\$S2195, 77, U\$S2341, 44, U\$S1708, 53 y U\$S1823, 87 respectivamente (dólares estadounidenses Agosto/2014). Todos los precios corresponden a un frasco-ampolla conteniendo 1000 mg de AAT.³¹

CONCLUSIONES

Escasa evidencia de alta calidad muestra que la terapia de reemplazo con alfa 1 antitripsina (AAT) no detiene el deterioro de la función pulmonar en pacientes con enfisema y déficit de AAT. En los estudios clínicos el uso de AAT ha mostrado reducir levemente la pérdida de volumen pulmonar, pero no se observan desenlaces clínicos en términos de mortalidad, número de internaciones, exacerbaciones o calidad de vida.

Los estudios comparativos existentes han mostrado que los diferentes productos son bioequivalentes y con similar perfil de seguridad, no existiendo evidencia de superioridad entre ellos.

Varias sociedades científicas coinciden en recomendar su uso únicamente en pacientes seleccionados con enfisema progresivo panacinar, pérdida acelerada de la función pulmonar durante al menos un año, déficit grave de AAT (concentraciones menores al 35% de lo normal), no fumadores y con fenotipos deficitarios homocigotas, mientras que las políticas de cobertura no son homogéneas.

ALPHA-1 ANTITRYPSIN AUGMENTATION THERAPY FOR PULMONARY EMPHYSEMA**CONCLUSIONS**

There is scarce high quality evidence showing that alpha-1 antitrypsin augmentation therapy (AAT) does not stop lung function impairment in patients with emphysema and AAT deficit. In clinical trials, the use of AAT has proved to mildly reduce lung volume loss, but no clinical outcomes in terms of mortality, number of hospitalizations, flares or quality of life have been observed.

The existing comparative studies have shown that the different products are bioequivalent and with a similar safety profile, there being no evidence of superiority among them.

Several scientific societies agree on recommending its use only for selected patients with progressive panacinar emphysema, accelerated lung function loss for at least one year, severe AAT deficit (concentrations below 35% of normal), non-smokers and poor homozygous phenotypes while coverage policies are not homogeneous.

TRATAMIENTO SUBSTITUTIVO COM ALFA 1 ANTRITRIPSINA PARA ENFISEMA PULMONAR

CONCLUSÕES

Evidência escassa de alta qualidade mostra que a terapia de substituição com alfa 1 antitripsina (AAT) não detém o deterioro da função pulmonar em pacientes com enfisema e déficit de AAT. Nos estudos clínicos o uso de AAT mostrou reduzir levemente a perda de volume pulmonar, porém não se observam desfechos clínicos em termos de mortalidade, número de internações, exacerbações ou qualidade de vida.

Os estudos comparativos existentes mostraram que os diferentes produtos são bio equivalentes e com similar perfil de segurança, não existindo evidência da superioridade entre eles.

Várias sociedades científicas coincidem em recomendar seu uso unicamente em pacientes selecionados com enfisema progressivo panacinar, perda acelerada da função pulmonar durante ao menos um ano, déficit grave de AAT (concentrações menores a 35% do normal), não fumadores e com fenótipos deficitários homozigotos, enquanto as políticas de cobertura não são homogêneas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):CD007851.
2. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, de de Alfa-1-Antitripsina* CdRNdPcD. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Archivos de Bronconeumología.* 2006;42(12):645-659.
3. Disposición 2798. Buenos Aires: ANMAT-Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología 2010: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2010/Dispo_2798-10.pdf.
4. Disposición 1079. Buenos Aires: ANMAT-Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología 2011: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2011/Dispo_1079-11.pdf.
5. Disposición 4473. Buenos Aires: ANMAT-Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología 2012: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2012/Dispo_4473-12.pdf.
6. Disposición 7344. Buenos Aires: ANMAT-Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología 2012: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2012/Dispo_7344-12.pdf.
7. Drugs.com. <http://www.drugs.com/international/alpha-1-proteinase-inhibitor-human.html>. Accessed Julio 23, 2014.
8. Trypsone® para el tratamiento del enfisema pulmonar por déficit de alfa-1 antitripsina: seguridad, efectividad, coste-efectividad e impacto presupuestario *Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación del Gobierno de Canarias.* Gran Canaria 2009: http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/7e3c87ec-3131-11e1-a618-ed32ec6a38a5/9_bre_trypsone_2009.pdf.
9. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* Nov 1999;160(5 Pt 1):1468-1472.
10. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* Jun 2009;33(6):1345-1353.
11. Sandhaus RA, Stocks J, Rouhani FN, Brantly M, Strauss P. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (alpha1-proteinase inhibitor (human), intravenous). *COPD.* Feb 2014;11(1):17-25.
12. Stocks JM, Brantly ML, Wang-Smith L, et al. Pharmacokinetic comparability of Prolastin(R)-C to Prolastin(R) in alpha(1)-antitrypsin deficiency: a randomized study. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:13.
13. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. *Chest.* Jul 2002;122(1):66-74.
14. Louie SG, Sclar DA, Gill MA. Aralast: a new alpha1-protease inhibitor for treatment of alpha-antitrypsin deficiency. *Ann Pharmacother.* Nov 2005;39(11):1861-1869.
15. Stocks JM, Brantly M, Pollock D, et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD.* Mar 2006;3(1):17-23.
16. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J.* Mar-Apr 2012;19(2):109-116.
17. American Thoracic S, European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 1 2003;168(7):818-900.
18. Chronic obstructive pulmonary disease Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Londres: National Institute for Health and Care Excellence; 2010: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease-pdf>. Accessed Julio 2014.

19. Human α 1-Proteinase Inhibitor for Patients with α 1-Antitrypsin Deficiency. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007: http://www.cadth.ca/media/pdf/397_Prolastin_tr_e.pdf. Accessed Julio 2014.
20. Alpha1-Proteinase Inhibitor Therapy for Alpha1-Antitrypsin Deficiency: A Review of the Clinical Evidence. *Health Technology Inquiry Service*. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010: http://www.cadth.ca/media/pdf/I0207_alpha1_proteinase_inhibitor_htis-2.pdf. Accessed Julio 2014.
21. ALFALASTIN 33,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable Flacon de poudre et flacon de solvant de 30 ml avec dispositif de transfert avec filtre avec aiguille (CIP : 566 118-9). *Commission de la Transparence*. Paris: Haute Autorité de Santé; 2006: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032421.pdf>. Accessed Julio 2014.
22. Resolución 1048/14. Buenos Aires: Superintendencia de Servicios de Salud. Ministerio de Salud de la Nación; 2014: http://iisss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-IISSS-Final.pdf. Accessed Julio 2014.
23. Alpha 1-Antitrypsin Inhibitor Therapy. Little Rock, AR: QualChoice; 2006: <https://documents.qualchoice.com/area/shared/medicalpolicies.aspx?alpha=&pr=1754>.
24. Alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency enzyme replacement therapy: alpha-1 proteinase inhibitor (Aralast/NP[®], Glassia[®], Prolastin/C[®] and Zemaira[®]). 7/01/2011 ed. Minneapolis, MN: Health Partners; 2011: <https://www.healthpartners.com/public/coverage-criteria/aat/>. Accessed Julio 2014.
25. Alpha-Proteinase Inhibitor 1 (Human) (Aralast NP[™], Aralast, [™]Glassia, Prolastin, Zemaira). Vol Coverage policy number 4037. Bloomfield, CT: Cigna; 2012: http://old.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/pharmacy/ph_4037_pharmacycoverageposition_alpha1_proteinase_inhibitor.pdf. Accessed Julio 2014.
26. Clinical Policy Bulletin: Alpha 1-Antitrypsin Inhibitor Therapy. *Number: 0145*. Hartford, CT: Aetna; 2013: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0145.html. Accessed Julio 2014.
27. Alpha 1 Globulin Antitrypsin Replacement Therapy. Little Rock, AR: ARBenefits; 2013: <http://portal.arbenefits.org/coveragePolicies/ARB0006.pdf>. Accessed Julio 2014.
28. ALPHA PROTEINASE INHIBITORS (HUMAN) (ARALAST[®], ARALAST NP[®], GLASSIA[™], PROLASTIN-C[®], ZEMAIRA[®]). Harrisburg, PA: Capital Blue Cross; 2013: [https://www.capbluecross.com/wps/wcm/connect/b2da6813-aaa3-4b24-85cb-e2ebad3a0258/MP-2.169+Alpha+Proteinase+Inhibitor+\(Human\)+\(Arlast+NP+Arlast+Glassia+Prolastin+Zemaira\)6-13.pdf?MOD=AJPERES](https://www.capbluecross.com/wps/wcm/connect/b2da6813-aaa3-4b24-85cb-e2ebad3a0258/MP-2.169+Alpha+Proteinase+Inhibitor+(Human)+(Arlast+NP+Arlast+Glassia+Prolastin+Zemaira)6-13.pdf?MOD=AJPERES). Accessed Julio 2014.
29. Alpha 1-Proteinase Inhibitor Therapy (eg, Prolastin-C, Aralast, Aralast NP, Glassia, Zemaira). Philadelphia, PA: Independence Blue Cross; 2013: <http://medpolicy.ibx.com/policies/mpi.nsf/e94faffabc7b0da68525695e0068df65/85256aa800623d7a85257b60004e5152!OpenDocument>.
30. Alpha-1 Proteinase Inhibitors ARALAST NP[®], GLASSIA[®], PROLASTIN[®], PROLASTIN[®]-C, ZEMAIRA[®] (alpha-1 proteinase inhibitor) *Pharmacy Coverage Policy*. Phoenix, AZ: Blue Cross Blue Shield Arizona; 2014: <https://www.azblue.com/~media/azblue/files/pharmacy%20forms%20mastery%20directory/group/prior%20authorization%20guidelines/alpha1%20proteinase%20inhibitors%20rx%20policy.pdf>. Accessed 1/22/2014.
31. K@iros. <http://ar.kairosweb.com/index.html>. Accessed Julio 23, 2014.