

# Drotrecogin alfa (Xigris®) vid svår sepsis

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 03-11-05  
Version 1:0

## Alerts bedömning

**Metod och målgrupp:** Sepsis (blodförgiftning) är ett livshotande tillstånd som kännetecknas av svår infektion med nedsatt allmäntillstånd, försämrad cirkulation och bristande syresättning av blodet. Infektion som leder till sepsis uppkommer som komplikation till exempelvis kirurgi, brännskada, trauma, cancersjukdom, urinvägsinfektion eller lunginflammation. Om minst ett vitalt organsystem har upphört att fungera klassificeras tillståndet som svår sepsis. Om svårbehandlat lågt artärblodtryck tillstöter benämns tillståndet septisk chock. Dödligheten är cirka 20 procent vid svår sepsis och 45 procent vid septisk chock. Drotrecogin alfa (Xigris®) är ett nytt läkemedel som registrerades i Sverige i augusti 2002 för kliniskt bruk för behandling av vuxna med svår sepsis, som tillägg till standardbehandling. Målgruppen uppskattas till mindre än 500 patienter per år.

**Patientnytta och risker:** En randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie där drotrecogin alfa (Xigris®) jämfördes med placebo har identifierats. Totalt ingick 1 690 patienter från 11 länder. Dödligheten 28 dagar efter behandlingens start var 30,8 procent i placebogrupperna och 24,7 procent i behandlingsgruppen, dvs en absolut riskreduktion på 6,1 procentenheter. Positiv effekt på dödligheten visades endast hos de patienter som enligt ett klassificeringssystem (APACHE II-systemet) bedömdes som svårast sjuka. Detta motsvarar att ett dödsfall per 16 behandlade patienter kunde undvikas (NNT=16). Risken för allvarliga blödningar i samband med behandlingen är 1,5 procent.

**Ekonomiska aspekter:** Läkemedelskostnaden för en behandling med drotrecogin alfa (Xigris®) uppgår till 85 000 kronor. Kostnadseffektivitet har hittills skattats i två studier. I båda dessa skattades kostnaden per vunnet levnadsår till cirka 260 000 kronor och kostnaden per livskvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 400 000 kronor. Om kalkylen grundas enbart på data för de svårast sjuka patienterna, som i studien visade sig vara den grupp som drog nytta av behandlingen, uppskattas kostnaden per vunnet levnadsår till cirka 160 000 kronor och kostnaden per livskvalitetsjusterat levnadsår till cirka 240 000 kronor.

**Kunskapsläge:** Det finns i dagsläget viss\* vetenskaplig dokumentation om drotrecogin alfas effekt på överlevnaden. Det finns viss\* vetenskaplig dokumentation om kostnadseffektiviteten. Resultat från långtidsuppföljning av risker och nytta med behandlingen har ännu inte publicerats. Det är därför angeläget att kliniska erfarenheter insamlas systematiskt på nationell nivå.

\*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering".

SBU Alert bedrivs i samverkan med Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

## Metoden

Sepsis, som på svenska benämns blodförgiftning, uppstår bl a då bakterier från en infektionshärd flödar ut i blodbanan och medför en inflammatorisk reaktion i hela kroppen. Samtidigt blir koagulationssystemet starkt aktiverat, vilket kan leda till en kraftig påverkan på cirkulationen med blodtrycksfall som följd. Om infektionen fortskrider finns risk för multipel organsvikt (flera organ eller organsystem har slutat att fungera) och cirkulationskollaps. Går förloppet inte att hejda avlider patienten. Tillståndet uppkommer som komplikation till exempelvis operation, brännskada eller annan yttre skada, tumörsjukdom, urinvägsinfektion eller lunginflammation. Symtomen kan dock i tidigt skede av sjukdomsförloppet vara mycket sparsamma.

Om minst ett vitalt organ akut slutar att fungera klassificeras tillståndet som svår sepsis [4]. Om svårbehandlat lågt artärblodtryck tillstöter klassificeras tillståndet som septisk chock. Dödligheten har grovt uppskattats till 15 procent vid sepsis, 20 procent vid svår sepsis och 45 procent vid septisk chock [10].

Ytterst små blodproppar i vävnadernas kapillärer anses vara en viktig orsak till försämrad genomblödning och till att organ har svårt att fungera normalt. Halterna av ämnen som förhindrar att blodet koagulerar i blodbanan (antitrombin och protein C) är då sänkta. Vidare är omvandlingen av protein C till dess aktiva form, aktiverat protein C (APC), hämmad. APC hindrar fortsatt koagulation och bidrar till att koagel löser upp sig.

Drotrecogin alfa (eller rekombinant humant aktiverat protein C; rhAPC ) är ett nytt läkemedel för behandling av svår sepsis som framställts med hjälp av genteknik. Läkemedlet (Xigris®) registrerades i Sverige i augusti 2002 för kliniskt bruk för behandling av vuxna med svår sepsis, som tillägg till standardbehandling. Drotrecogin alfa framställs från humana celler som modifierats till att producera aktiverat protein C. Behandlingen ges som kontinuerlig infusion i 4 dygn under övervakning på intensivvårdsavdelning.

## Målgrupp

En genomgång av Socialstyrelsens slutenvårdsregister för 2001 visade en incidens av svår sepsis på cirka 1,5 fall per 10 000 invånare, vilket motsvarar drygt 1 300 personer årligen i Sverige. Behandlingens effekter på barn är inte utvärderad. Hittills har det därför endast varit aktuellt att behandla vuxna patienter med drotrecogin alfa. Vidare utgör ökad risk för blödning en kontraindikation för behandlingen. För en närmare diskussion om indikationer hänvisas exempelvis till artikel i Läkartidningen [6].

Sjukdomens svårighetsgrad har också betydelse för om patienten ska behandlas med drotrecogin alfa eller ej. Svårighetsgraden kan mätas enligt en internationell skala (APACHE II), där värdet ökar ju svårare sjukdomen är [7]. Det har inte gått att visa någon säkerställd nytta med behandlingen för de patienter som har ett skalvärde på mindre än 25. Data från ett svenskt länssjukhus från perioden 1989–2000 visade att 34 procent av patienterna med sepsis hade ett skalvärde på 25 eller högre.

Om man utgår från att endast vuxna patienter med organsvikt som varat i högst 2 dygn och som har ett APACHE II-värde på 25 eller högre skulle komma ifråga för behandling, och därtill beaktar att personer med ökad risk för allvarliga blödningar inte kan behandlas, torde målgruppen för drotrecogin alfa vara mindre än 500 patienter per år.

## Relation till andra metoder

Det finns inte någon direkt alternativ behandling till drotrecogin alfa utan läkemedlet ges som tillägg till konventionell behandling av svår sepsis. Det innebär också att den nya terapin inte ersätter någon redan existerande. Behandling med antibiotika i någon form förekommer alltid. Vanligen ges bredspektrumantibiotika initialt, för att sedan bli mer riktad när det fastställts vilken/vilka bakterier som orsakat infektionen [11]. Sviktande cirkulation behandlas med riklig, snabbt tillförd, vätska samt med läkemedel [9]. Tidig tillförsel av kortikosteroider i måttlig dos anses också vara av värde vid svår sepsis [2]. Mer om detta kommer att kunna läsas i Läkemedelsverkets rekommendationer för behandling av progredierande svår sepsis/septisk chock som beräknas publiceras i slutet av 2003.

## Patientnytta

Det finns en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie där behandling med drotrecogin alfa jämfördes med placebo hos patienter med svår sepsis (PROWESS) [3]. I studien ingick 1 690 patienter från 11 länder. Patienterna i studien hade sepsis med en svårighetsgrad som i medeltal uppgick till 25 poäng enligt APACHE II-skalan [7]. Septisk chock förelåg i 70 procent av fallen och i 75 procent av fallen sviktade två eller flera organ. Den primära infektionen lokaliserades till lungorna i 53,6 procent av fallen, till buken i 19,9 procent och till urinvägarna i 10,1 procent av fallen. Den primära resultatvariabeln var minskad dödlighet. Studien avbröts i förtid av forskningsetiska skäl när den på förhand definierade effektgränsen hade nåtts. Mortaliteten 28 dagar efter behandlingens start var 30,8 procent i placebogrupper och 24,7 procent i behandlingsgruppen, dvs en absolut riskreduktion på 6,1 procentenheter (95% CI 1,9;10,4). Detta motsvarar att ett dödsfall per 16 behandlade patienter kunde undvikas (NNT=16).

Analys av resultat för delgrupper visade ingen effekt av behandlingen vid lägre svårighetsgrad eller när endast ett organ sviktat [5]. Enligt data, som hittills endast presenterats i form av abstract, förefaller det som att behandling med drotrecogin alfa även vid långtidsuppföljning visar överlevnadsvinster.

Värt att notera är att hos de patienter som ingick i studien var sjukdomens svårighetsgrad i genomsnitt högre än vad man ser hos svenska patienter som intensivvårdas för sepsis. Även den primära infektionen visade ett annorlunda lokalisationsmönster. Exempelvis är andelen primärinfektioner som är lokaliserade till lungorna betydligt högre i studien än vad man ser i Sverige. Vidare redovisas att 90 procent av patienterna insjuknat innan de togs in vid det behandlande sjukhuset [12]. Sammanlagt antyder detta att studiepopulationen skiljer sig från den som vanligen ses vid svenska intensivvårdsavdelningar.

## Komplikationer och biverkningar

Behandling med drotrecogin alfa ökar risken för allvarliga blödningar. I PROWESS-studien drabbades 3,5 procent av patienterna som fick drotrecogin alfa av en allvarlig blödning medan motsvarande siffra i kontrollgruppen var 2 procent. I absoluta tal var riskökningen 1,5 procentenheter (95% CI 0;3,1). Detta innebär att en patient per 66 behandlade kommer att få en allvarlig blödning (NNH=66).

## Kostnader och kostnadseffektivitet

Läkemedelskostnaden för en behandling med drotrecogin alfa är i genomsnitt cirka 85 000 kronor. Om man antar att 300–500 patienter i Sverige skulle behandlas, innebär det en läkemedelskostnad mellan 26 och 43 miljoner kronor om året. Sannolikt kommer kostnaden att vara betydligt lägre under de närmaste åren. Under de första åtta månaderna 2003 uppgick försäljningen till 2,7 miljoner kronor vilket skulle motsvara behandling av 48 patienter under hela året med oförändrad användningsgrad.

Två analyser, där kostnadseffektiviteten hos drotrecogin alfa studerats, har hittills publicerats [1,8]. I båda dessa studier har data från PROWESS-studien använts. I den studie som utfördes i USA, utgick man vid kostnadsberäkningen från faktiska vårdkostnader under de första 28 dagarna för ett urval av de 1 690 patienterna som ingick i studien. Detta urval bestod av 552 patienter för vilka detaljerade beräkningar var möjliga att göra. För att skatta kostnaden för den efterföljande tiden samt beräkna kostnaden per vunnet levnadsår användes en beslutsmodell. Kostnadsuppgifter hämtades från litteraturen. Extrakostnad per patient i gruppen som behandlades med drotrecogin alfa beräknades till cirka 80 000 kronor (1\$=8,08 SEK). Kostnaden för ett räddat liv beräknades till cirka 1,3 miljoner kronor [1]. Det motsvarade en kostnad på 270 000 kronor per vunnet levnadsår. Om hänsyn tas till en lägre livskvalitet under de vunna åren, jämfört med full hälsa, beräknas kostnaden per livskvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 390 000 kronor. Även i den andra studien, som gjordes i Kanada, användes en beslutsmodell i vilken kostnader som orsakades av att patienterna har nedsatt arbetsförmåga inkluderats [8]. Sjukdomsförloppet modellerades dock på ett annorlunda sätt jämfört med studien som refereras ovan. Kostnaden per vunnet levnadsår beräknades till cirka 240 000 kronor och kostnad per livskvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 380 000 kronor. Om endast de svårast sjuka (APACHE II  $\geq$ 25) behandlas sjunker kostnaden per vunnet levnadsår till cirka 160 000 kronor samt kostnaden per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår till cirka 240 000 kronor.

Det finns preliminära resultat från modellanalyser av kostnadseffektivitet för drotrecogin alfa utförda i Sverige respektive Tyskland [13,14]. I båda har man utgått från effektdata från PROWESS-studien, medan kostnadsdata hämtades från respektive land. I den tyska studien beräknades kostnaden per vunnet levnadsår till cirka 150 000 kronor, respektive 110 000 kronor om endast data för de svårast sjuka togs med i kalkylen. I den svenska studien beräknades kostnaden per vunnet levnadsår till cirka 140 000 kronor och kostnaden per livskvalitetsjusterat levnadsår till 200 000 kronor. Om endast data för de svårast sjuka inkluderades sjönk kostnaden per vunnet levnadsår till cirka 120 000 kronor samt kostnaden per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår till cirka 180 000 kronor. En svaghet i dessa beräkningar, liksom i tidigare studier, är att data om antal vunna levnadsår respektive kvalitetsjusterade levnadsår har uppskattats på basis av gjorda antaganden.

## **Sjukvårdens struktur och organisation**

Sjukdomens svårighetsgrad, i den aktuella patientgruppen, samt risken för svåra komplikationer gör att behandling med drotrecogin alfa förväntas vara begränsad till intensivvårdsavdelningar där det finns god kompetens för övervakning och behandling av sviktande organfunktioner. Det finns inget som talar för att införandet av drotrecogin alfa får några betydande konsekvenser för sjukvårdens struktur eller organisation.

## **Etiska aspekter**

Vid behandling med drotrecogin alfa finns en ökad risk på 1,5 procent att drabbas av en allvarlig blödning. Denna risk ska vägas mot att patienten har ett livshotande sjukdomstillstånd. De etiska frågeställningarna skiljer sig inte från andra liknande behandlingar vid livshotande grundsjukdom, t ex trombolys vid stroke. Vid tveksamhet rörande balans mellan risk och nytta bör, om möjligt, samtycke till behandlingen inhämtas från patienten eller anhörig.

## **Utbredning i Sverige**

Metoden används för närvarande i liten utsträckning i Sverige.

## **Pågående utvärderingar**

Flera kompletterande kliniska studier planeras, bl a en studie av barn med svår sepsis.

## **Sakkunniga**

Sten Walther, med dr, överläkare, ANIVA-kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro.

Thomas Nolin, överläkare, Intensivvårdsavdelningen, Centralsjukhuset, Kristianstad.

## **Granskare**

Bengt Ljungberg, med dr, Läkemedelsverket.

## Referenser

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(1):1-11.
2. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288(7):862-71.
3. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344(10):699-709.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101(6):1644-55. Review.
5. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J et al. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 2003;29(6):894-903.
6. Gårdlund B, Sjölin J. Aktiverat protein C – ett nyttillskott i sepsisbehandlingen. *Läkartidningen* 2003;100(26-27):2292-6. Review.
7. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
8. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347(13):993-1000.
9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
10. Wenzel RP. Treating sepsis. *N Engl J Med* 2002;347(13):966-7.
11. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340(3):207-14. Review.
12. Anti-Infective Advisory Committee. Drotrecogin alfa (activated) [recombinant human activated protein C (rhAPC)] Xigris™. U.S. Food and Drug Administration. 2001. FDA briefing document. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1\\_02\\_FDA briefing.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1_02_FDA briefing.doc)
13. Hjelmgren J, Ragnarson Tennvall G, Persson U, Finnern HW, Myren K-J, The PROWESS Economic Team. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in treating severe sepsis in Sweden. (**ej publicerad**)
14. Neilson AR, Burchardi H, Chinn C, Clouth J, Schneider H, Angus D. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany. (**ej publicerad**)