

Läkemedel: Drotrecogin alfa/aktiverat protein C (Xigris)

Företag: Eli Lilly AB

Nya studier på Xigris bekräftar säkerhetsprofil

Nu har den första studien på barn har publicerats. Den visar en säkerhetsprofil som är likartad den man ser hos vuxna och en placebokontrollerad FAS III-studie utförs nu på barn för att utvidga preparatets indikation. Ny studie på vuxna bidrar fram för allt med ytterligare säkerhetsdata.

Xigris registrerades 2002 på indikationen ”Tilläggsbehandling vid svår sepsis med multiorgansvikt hos vuxna”. Preparatet består av aktiverat protein C som har antitrombotisk, antiinflammatorisk och profibrinolytisk effekt.

Xigris effekt har visats i en randomiserad placebokontrollerad dubbelblind Fas III studie omfattande 1 690 patienter (PROWESS-studien), där man kunde visa en överlevnads fördel för patienter med aktiv behandling.

Oblindad studie på barn

Tidigare har endast data på vuxna varit tillgängliga, men nu har en studie av preparatets farmakokinetik, farmakodynamik och biverkningar på barn publicerats. Studien var oblindad, inte randomiserad och omfattade 83 patienter mellan 0 och 18 år (medelålder 5 ½ år) med svår sepsis som alla fick aktiv behandling.

Studien bestod av två delar. I del 1 undersökte man farmakokinetiken hos 23 barn stratifierade för ålder. Man fann en likartad kinetik som hos vuxna. I del 2 doserade man Xigris som hos vuxna: 24 µg / kg per timme i 96 timmar. 62 patienter behandlades. Farmakodynamiskt fann man sjunkande D-dimernivåer och stigande protein C- och antitrombinnivåer under Xigrisbehandling, motsvarande vad man sett hos vuxna.

Fyra patienter drabbades av en allvarlig blödning under studien. Åtta patienter dog under studietiden, varav ett dödsfall bedömdes som möjligen relaterat till Xigrisbehandlingen.

För närvarande pågår en randomiserad, placebokontrollerad studie för att bekräfta säkerheten och undersöka effekten på barn.

Ny studie på vuxna

I ENHANCE US studien behandlades 273 patienter med svår sepsis och minst ett sviktande organ med Xigris. Studien saknade kontrollgrupp varför resultaten jämfördes med kontrollgrupperna i tidigare studier. Det primära effektmåttet var totalmortalitet efter 28 dagar. Blödning är den enda kända allvarliga komplikationen relaterat till administration av Xigris och blödningskomplikationer noterades särskilt under studietiden.

Man fann en totalmortalitet på 26,4 procent, vilket kan jämföras med en totalmortalitet på 24,4 procent för aktiv behandling och 32,9 procent för placebogruppen i de historiska kontrollerna. Under de 96 timmar som Xigrisinfusionen varade drabbades 4 procent av patienterna av en allvarlig blödning och totalt drabbades 5,5 procent av patienterna av allvarlig blödning under hela studietiden. En icke fatal intrakraniell blödning noterades.

Publicerade patientkaraktistika skiljer sig åt mellan ENHANCE US studien och PROWESS studien bland annat vad gäller andelen patienter som hade multiorgansvikt, krävde mekanisk ventilation och var i cirkulatorisk chock. Således kan man inte göra en direkt jämförelse med tidigare studier. Problemen med systematiska fel vid icke randomiserade studier är väl kända och man bör inte grunda behandlingsbeslut på observationella studier. ENHANCE US-studien ger dock ytterligare data på frekvensen av blödningskomplikationer vid Xigrisinfusion, vilken förefaller acceptabel i relation till tidigare visad behandlingseffekt.

Mårten Wendt
ST-läkare

Birgitta Norstedt Wikner
Specialistläkare

Paul Hjemdahl
Professor

Avd för klinisk farmakologi
Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Referenser

1. 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: 699-709.
2. Barton et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics* 2004; 113; 7-17.
3. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely EW, Wheeler AP, Levy H et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004; 125: 2206-16.
4. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 2000; 342: 1907-9.

Läkemedel: Drotrecogin alfa/aktiverat protein C (Xigris)
Företag: Eli Lilly AB
Godkänt för försäljning: 2002-05-30
Publicerat på Janus webb: 2003-03-27



Utlåtande från Läksaks expertgrupper

Xigris är ett komplicerat och svårvärderat läkemedel. Läksaks expertgrupper återkommer därför senare med en bedömning, som ska göras tillsammans med specialister med erfarenhet av aktiverat protein C.

Xigris - ny princip för att behandla svår sepsis

Bakgrund

EMEA godkände Xigris för försäljning inom EU den 30 maj 2002.

I Sverige är mortaliteten i svår sepsis trots antibiotikabehandling samt understödande intensivvård ca 30-50 procent. Detta ger cirka 1000 dödsfall per år i svår sepsis [1].

Patofysiologiskt kan sepsis betraktas som ett proinflammatoriskt och prokoagulatoriskt tillstånd och patienter som drabbas av allvarlig sepsis och chock (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) får ofta multiorgansvikt, ökad blödningsbenägenhet samt ökad koagulationsrisk.

Ny forskning har visat att viktiga immunologiska reaktioner vid sepsis sker på den endovaskulära ytan. Mikroorganismer stimulerar makrofager att utsöndra cytokiner som i sin tur aktiverar andra proteiner i kärlväggen i framförallt dom fina kärlen. På så sätt ändras den normala miljön genom ökad inflammation och ökad koagulation.

Ett nyckelprotein i dessa processer är aktiverat protein C (APC). Endogent APC är ett serinproteas som hämmar trombbildning. Trombin bundet till trombomodulin i kärlväggen aktiverar Protein C; tillsammans med kofaktor protein S inaktiveras faktor Va och faktor VIIa, vilket minskar produktionen av trombin och därmed fibrin. Koagulationskaskaden stängs av och APC fungerar därmed som ett cirkulerande antikoagulans.

Vid svår sepsis och septisk chock är ofta nivåerna av aktiverat protein C låga vilket kan leda till ökad koagulation, minskad fibrinolys, läckande kapillärer och andra symtom på inflammation. APC har också andra antiinflammatoriska funktioner genom att inhibera produktionen av cytokiner och skydda endotelcellerna från apoptos inducerat av cirkulerande endotoxiner [2, 3].

Godkända indikationer och dosering

Behandling av vuxna patienter med svår sepsis och multipelorgansvikt såsom tillägg till adekvat standardbehandling. Injektionsvätska, 24µg/kg/timme under totalt 96 timmar [4].

Farmakologiska data

Drotrecogin alfa tillverkas med rekombinant-DNA teknik i en human cellinje och aktiveras enzymatiskt till aktiverat protein C (APC).

Halveringstiden varierar då eliminationen är bi-fasisk. Den första fasen har en halveringstid på 13 minuter (svarar för 80 procent av AUC) och den andra 1,6 timmar, mätt hos frivilliga friska män. Hos patienter med svår sepsis som infunderades med 12µg/kg/h under 96 h infann sig steady-state i plasmakoncentrationen inom två timmar. Två timmar efter avslutad infusion kunde APC ej uppmätas i plasma, vilket talar för snabb systemisk elimination. Plasma-clearance är 41,8 L/h hos sepsis-patienter jämfört med 28,1 L/h hos friska försökspersoner [4-6].

Klinisk prövning

I en fas II/III prövning på 131 patienter (41 Patienter erhöll placebo och 96 APC, dosering 12-30 µg/kg/timme i 48 eller 96 timmar) med svår sepsis påverkades ej mortaliteten jämfört med placebo (p=0,55) [3].

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III multicenterstudie på 1 690 vuxna patienter med svår sepsis (70 % var i chock, 75 % hade minst två sviktande inre organ och 75 % respiratorbehandlades) var mortaliteten dag 28 (primärt effektmått) 24,7 procent i APC-gruppen och 30,8 procent i placebogruppen (p=0,0054) [7]. APC gavs som tillägg till maximal, normal IVA-vård.

Mortaliteten sänktes inte i de grupper som var lindrigt sjuka (låg APACHE II poäng). I gruppen med de svårast sjuka reducerades mortaliteten med 13 procent (från 44 procent till 31 procent).

Man såg också en minskad behandlingseffekt hos de patienter som var yngre än 50 år och som ej var i chocktillstånd. Vidare sågs nästan bara effekt hos patienter med minst två sviktande organ. Den starkaste prediktatorn på behandlingssvar var patientens APACHE II poäng. Behandlingseffekten på patienter med DIC är svårvärderad, men man såg en positiv effekt på patienter med DIC vid baslinjen, 25 procent mortalitet jämfört med 31 procent för placebo gruppen (signifikans ej redovisad). I en subgruppsanalys (prospektivt definierad) på patienter med protein C brist och på en grupp med normala nivåer sågs ingen skillnad i behandlingssvar. Förekomsten och betydelsen av APC-resistens bland Xigris behandlade patienter är inte undersökt.

Det pågår studier för att fastställa nyttan av behandling hos vuxna patienter med låg risk och svår sepsis, barn med svår sepsis och nyttan av APC-behandling i kombination med lågdos heparin.

Biverkningar

Den allvarligaste biverkningen är ökad blödningsrisk. Andelen patienter som fick minst en blödningsincident var 24,9 procent i APC gruppen och 17,7 procent i placebogruppen. Sammantaget under studieperioden (28 dagar) förekom allvarliga blödningsincidenter (intrakraniell blödning, livshotande blödning) hos 3,5 procent av dem som fick APC och hos 2,0 procent för placebogruppen.

Störst risk sågs under perioden då läkemedlet infunderades (4 dagar) då blödning uppkom hos 2,4 procent jämfört med 1 procent i placebo gruppen. Sammanlagt sågs 4 blödningsrelaterade dödsfall mot noll i placebo gruppen. Blödningsfrekvensen var likartad i grupperna med låg och hög mortalitetsrisk. Förekomsten av anti-APC antikroppar undersöktes genom att mäta vid baslinjen, dag 14 och dag 28. Man noterade anti-APC antikroppar hos två patienter, en av dessa utvecklade ytliga och djupa ventromboser och avled av multiorgansvikt, den andra fick inga symtom.

Bortsett från ökad blödningsrisk var frekvensen av biverkningar på samma nivå som i placebo gruppen och biverkningstyperna skiljde sig inte åt [4, 5, 7].

Kontraindikationer

Xigris kan öka blödningsrisken och är kontraindicerat vid följande tillstånd: aktiv inre blödning, intrakraniell sjukdom, neoplasm eller känt cerebralt aneurysm, samtidig heparinbehandling med ≥ 15 internationella enh/kg/timme, känd blödningsbenägenhet med undantag av akut koagulopati i samband med sepsis, kronisk, allvarlig leversjukdom, trombocytantal $<30 \times 10^9/L$, även om trombocyttalet ökat efter transfusion.

Patienter med ökad risk för blödning: nyligen genomgången större operation inom 12 timmar före Xigris infusion, hemoragisk stroke (inom 3 månader), huvud eller spinalkirurgi, allvarligt huvudtrauma (inom 2 månader), inklämning, lesion eller epiduralkateter är andra kontraindikationer. För patienter med kongenital blödningsbenägenhet eller patienter som haft GI-blödning vilket krävt medicinskt ingripande de senaste 6 veckorna samt traumapatienter med ökad risk för blödning är läkemedlet också kontraindicerat.

Försiktighet rekommenderas vid ischemisk stroke, hos gravida och ammande, till immunoinkompetenta, vid pågående antikoagulationsbehandling och vid överkänslighet mot ingående ingredienser [4, 5, 7].

Interaktioner

Försiktighet bör iaktas vid samtidig administration med andra läkemedel som påverkar hemostasen. Interaktionspotentialen med andra läkemedel har inte studerats [3].

Graviditetsdata

Det finns inga djurstudier eller andra studier utförda, varför risken för människa är okänd. Xigris skall inte användas under graviditet, om det inte är absolut nödvändigt [4].

Hälsoekonomiska aspekter

En kostnad-effekt analys [11] visade störst kostnadseffektivitet vid behandling av den svårast sjuka gruppen (APACHE-II poäng >25 samt minst två sviktande organ). Kostnaden för denna grupp var 24 484 US \$ (232 598 SEK) per vunnet levnadsår vilket bedömdes som rimligt enligt amerikanska mått. Om man däremot behandlade patienter med APACHE-II-poäng <24 steg kostnaden för ett vunnet levnadsår till 575 000 US \$ (5 462 500 SEK).

Xigris kostar i Sverige 9 361 SEK för 20 mg och 2 468 SEK för 5 mg [4]. Kostnaden för en behandling (96h, patientvikt 70 kg) blir då 79 469 SEK.

Sammanfattning, värdering

Xigris (aktiverat protein C) är ett läkemedel avsett för behandling av svår sepsis (>2 sviktande organ, tecken på chock, oliguri, hypoxi eller acidosis) hos vuxna (>18 år) som tillägg till övrig intensivvårdande behandling.

Det finns endast en placebokontrollerad studie, som omfattar 1 690 patienter [7]. Studien stoppades i förtid eftersom skillnaden i mortalitet vid den andra interrimsanalysen översteg den i förväg bestämda stoppnivån.

Efter 28 dagar var mortaliteten 24,7 procent för den grupp som behandlats med Xigris och 30,8 procent för placebogruppen ($p=0,005$), det vill säga 6 procent absolut riskminskning. Minskningen av mortaliteten var störst i den subgrupp patienter med allvarligast sepsis (APACHE-II poäng >25, > 50 år, 2 sviktande organ samt var i chock). I denna grupp sjönk mortaliteten från 44 procent till 31 procent, en minskning med 13 procent (ej signifikant).

Den vanligaste biverkningen var ökad blödningsrisk, 3,5 procent av patienterna fick en allvarlig blödning jämfört med 2 procent för placebogruppen.

Studien omfattar ej patienter med ökad blödningsrisk, ej heller patienter med allvarlig comorbiditet.

En ny cell-linje för tillverkningen av läkemedlet infördes efter halva studien, men extensiva in vitro studier fann ingen skillnad mellan det gamla och det nya läkemedlet.

Inklusionskriterierna ändrades efter halva studietiden och då uteslöts de patienter som erhållit benmärgstransplantation, organtransplantation, metastatisk cancer eller pankreatit. De patienter som haft organsvikt i mer än 24 timmar innan de uppfyllde övriga kriterier uteslöts också.

Xigris förbättrade inte överlevnaden för studiepopulationen som helhet förrän dessa ändringar i studieprotokollet blev gjorda. Det går inte att från tillgängliga data utröna om den signifikanta minskningen i mortalitet vid studiens slut uppstod på grund av en förändrad studiepopulation, en oupptäckt skillnad i läkemedlets sammansättning, slumpen eller en kombination av de tre [8].

I subgruppen med allvarlig sepsis (APACHE-II >25) fann man dock en absolut skillnad mot placebo på 7 procent även innan förändringarna i studieprotokollet. Man menar också att den patientgrupp som senare uteslöts (hög pre-morbiditet), var den grupp som hade bäst effekt av Xigris [9].

APACHE-II klassificeringen är inte validerad för att användas som beslutstöd inför val av läkemedelsbehandling. Dessutom rapporteras en inter- och intraobservationsvariabilitet i skattning av APACHE-II poäng bland erfarna intensivvårdsläkare på 10-20 procent [8, 10].

Xigris är ett intressant läkemedel men konfirmerande studier saknas och dess plats i terapiarsenalen förfaller osäker.

Per Sandkull
ST-läkare

Birgitta Norstedt Wikner
Specialistläkare

Paul Hjemdahl
Verksamhetschef

Avd för klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset

Referenser

1. Socialstyrelsen. Dödsorsaksregistret. Socialstyrelsen 2002.
2. EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). European Public Assessment Report (EPAR) for Xigris.
3. FDA. FDA Clinical Review 2002 Xigris.
4. FASS. Summary of Product Characteristics Xigris 2002.
5. Reynolds JFF E.b. Martindale. The complete Drug Reference (electronic version). In: Micromedex Healthcare Series, Englewood, Colorado; 2002.
6. Eli Lilly Sweden AB 2002.
7. 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;344:699-709.
8. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1027-30.
9. Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1030-34.
10. Wenzel R. Treating Sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:966-7.
11. 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;347:993-1000.

Granskning av nya läkemedel – en tjänst på www.janusinfo.se

På uppdrag av Läksak redovisar och kommenterar avdelningen för klinisk farmakologi på Karolinska sjukhuset tillgänglig dokumentation för nya läkemedel. Läksaks expertgrupper granskar utredningarna och bedömer läkemedlens kliniska värde. Tjänsten drivs av specialistläkare Birgitta Norstedt Wikner (birgitta.wikner@ks.se) i samarbete med redaktionen för Janus webb.