

Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

Eculizumab behandling av paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH)

Frågeställning:

Kan behandling med eculizumab reducera mortaliteten, minska behovet av blodtransfusioner, reducera risken för tromboemboliska händelser och öka livskvaliteten, hos patienter med PNH, med eller utan anemi, i jämförelse med konventionell behandling med blodtransfusion och om detta är indicerat, antikoagulationsbehandling?

PICO:

P = Patienter, i alla åldrar, med klassisk paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) diagnostiserad genom immunofenotypning

I = Eculizumab (Soliris[®])

C = Konventionell behandling

O = Mortalitet, Transfusionsbehov, Tromboemboliska komplikationer, Njursvikt, Livskvalitet, Komplikationer, Sidoeffekter

Resultat av HTA-processen:

Metod och målgrupp:

PNH är en sällsynt, klonal, hematopoetisk stamcells sjukdom. Uppskattad incidens i Storbritannien är 1,3/miljon/år och prevalensen är 15,9/miljon. PNH orsakas av en mutation i PIG-A genen (som kodar för fosfatidylinositolglykan klass A proteinet), vilket ger upphov till brist på GPI-ankar komplementinhibitorerna CD55 och CD59. Brist på CD55 och CD59 gör att PNH-erythrocyter utsätts för komplementsystem medierad destruktions (intravaskulär hemolys). Vanliga kliniska symtom är anemi, hemoglobinuri, buksmärter, dysfagi, tromboser, pulmonell hypertension och njurinsufficiens. Den kliniska bilden varierar beroende på allvarlighetsgraden av PIG-A mutationen, och PNH-klonens storlek. Spontana remissioner förekommer. Patienter kan ha PNH utan benmärgssjukdom, eller utveckla benmärgssjukdom sekundärt (vanligen aplastisk anemi). När ökad benmärgsaktivitet inte längre kan kompensera för den hemolysorsakade anemin blir tillståndet allvarligare, och kan bli livshotande. Det är svårt, eller omöjligt att prognostisera sjukdomsförloppet för en individuell patient. Tromboemboliska komplikationer förekommer hos ungefär hälften av patienterna, och anses vara en vanlig dödsorsak.

Evidensläge:

Den övervägande delen av dokumentationen utgörs av okontrollerade studier med "före-efter" design. Undantaget är en randomiserad kontrollerad studie av Hillmen *et al.*, (2006). En kohort studie (Kelly *et al.*, 2011), med mortalitet som primärt utfallsmått, använde sig av historiska kontroller, utan närmare beskrivning av dessa. Dessutom var endast transfusionsberoende patienter inkluderade i bägge studierna (fyra eller fler transfusioner/12 månader).

Eculizumab ökade 5-års överlevnad från 67 % hos historiska kontroller (beskrivning saknas) till 96 % hos behandlade patienter (otillräckligt vetenskapligt underlag, GRADE ⊕). Eculizumab minskade transfusionsbehovet (måttligt starkt vetenskapligt underlag, GRADE ⊕⊕⊕), minskade tromboemboliska komplikationer (begränsat vetenskapligt underlag, GRADE ⊕⊕), samt reducerade risken för njursvikt (otillräckligt vetenskapligt underlag, GRADE ⊕).

Eculizumab minskade trötthet (fatigue), och förbättrade livskvalitet, uppmätt med validerade skalor (begränsat vetenskapligt underlag, GRADE ⊕⊕).

Effekten hos patienter utan transfusionsbehov är odokumenterad (otillräckligt vetenskapligt underlag, GRADE ⊕).

Komplikationer och biverkningar:

Rapporterade allvarliga sidoeffekter var sällsynta. Patienter som behandlas med eculizumab måste vaccineras mot meningocock-infektion.

Etiska aspekter:

De mest väldokumenterade effekterna är reducerat transfusionsbehov, samt förbättrad livskvalitet. Eculizumab behandling kostar ungefär € 350 000/patient/år. Denna kostnad är mycket svår att hantera för en enskild klinik och följaktligen rekommenderas inte eculizumabanvändning av SKL (Sveriges Kommuner och Landsting), av ekonomiska skäl. Detta beslut väcker, hur som helst, etiska frågor: Är det etiskt försvarbart att undanhålla en effektiv behandling av endast ekonomiska skäl? Eller annorlunda uttryckt: Hur mycket får förbättrad livskvalitet kosta?

Ekonomiska aspekter: Se under Etiska aspekter

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen
Göteborg, Sverige, 2011-11-23
Christina Bergh, Professor

HTA-kvalitetssäkringsgruppen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för den studerande teknologin.

Denna HTA har genomförts på begäran av Bengt Sallerfors, verksamhetsområdeschef, docent, Akut- och medicinkliniken, Länssjukhuset i Halmstad
Från HTA-centrum har Henrik Sjövall, professor (huvudansvarig) och Petteri Sjögren varit resurspersoner tillsammans med Thomas Franzén, bibliotekschef, samt Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie, båda SU/Sahlgrenska sjukhuset. HTA-rapporten och åberopad och förtecknad litteratur har sedan granskats av Jüri Kartus, professor, överläkare, FoU-chef NU-sjukvården samt Peter Johansson, överläkare, hematolog, verksamhetsområde specialistmedicin, NU-sjukvården.

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkrings-gruppens möte 2011-11-23
Projektet har pågått under perioden 2010-11-03 –2011-11-23. Sista uppdatering av artikelsökning var april 2011.

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Christina Bergh Professor, överläkare	Anders Larsson Överläkare	Maria Skogby Med dr, vårdenhetschef
Thomas Franzén Bibliotekschef	Christian Rylander Med dr, överläkare	Annika Strandell Docent, överläkare
Magnus Hakeberg, Professor, övertandläkare	Ola Samuelson, Docent, överläkare	Therese Svanberg HTA-bibliotekarie
Lennart Jivegård, Docent, universitetslektor	Petteri Sjögren Med dr, tandläkare	Kjell-Arne Ung Docent, överläkare
Peter Johansson Med dr, överläkare	Henrik Sjövall Professor, överläkare	Margareta Warrén Stomberg Docent, överläkare