



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 41/2011 z dnia 23 maja 2011r.**

**w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii  
lekowej Arixtra® (fondaparynuks) w leczeniu żylnych powikłań  
zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po całkowitej  
alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego – prewencja  
pierwotna, w ramach wykazu leków refundowanych**

*Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych technologii lekowej Arixtra® (fondaparynuks) w żylnych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego – prewencja pierwotna, w ramach wykazu leków refundowanych.*

**Uzasadnienie**

W opinii Rady Konsultacyjnej przewaga efektywności klinicznej fondaparynuksu nad komparatorami w terapii długoterminowej, zalecanej w wytycznych klinicznych, nie została przekonująco wykazana, wskutek czego jego finansowanie ze środków publicznych mogłoby wiązać się z nieuzasadnionym zwiększeniem wydatków. W krótkoterminowej terapii, w bezpośrednich badaniach klinicznych, fondaparynuks zwiększał ryzyko działań niepożądanych związanych z krwawieniem. Należy także zwrócić uwagę, że obecnie we wnioskowanych wskazaniach refundowane są dwa innowacyjne i skuteczne leki – dabigatran i ryworaksaban.

W stanowisku 72/20/2008 z 22 grudnia 2008 r. Rada rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych fondaparynuksu (Arixtra®) w przedłużonej profilaktyce żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, w ramach wykazu leków refundowanych – z uwagi na porównywalną skuteczność fondaparynuksu i heparyn drobnocząsteczkowych przy większym ryzyku krwawień u pacjentów otrzymujących fondaparynuks i większych kosztach leczenia/dobę.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie oceny raportu w sprawie oceny leku „Fondaparynuks sodu (Arixtra®) w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego” nr AOTM-OT-0433.<sup>1</sup>

**Problem zdrowotny**

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), obejmująca zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) i jej najgroźniejsze powikłanie – zatorowość płucną (ZP), jest potencjalnie śmiertelną chorobą spowodowaną tworzeniem i migracją skrzeplin w naczyniach żylnych. ZŻG to powstanie zakrzepu w układzie żył głębokich, najczęściej kończyn dolnych. Z kolei ZP polega na



zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy. Czynnikiem ryzyka ŻChZZ są: unieruchomienie, otyłość, wielonarządowe urazy, nowotwory złośliwe, niewydolność serca lub oddechowa, ucisk na naczynia żyłne, zespół nerczycowy, zespół mieloproliferacyjny, choroba Leśniowskiego i Crohna, obecność cewnika w dużych żyłach, chemioterapia, ciąża i połóg, doustne środki antykoncepcyjne, leki stymulujące erytropoezę, a także duże zabiegi operacyjne w obrębie kończyn dolnych. U chorych leczonych chirurgicznie zapadalność na ŻChZZ zależy także od czynników związanych z samym zabiegiem, takich jak miejsce, technika i czas zabiegu, rodzaj znieczulenia oraz okres unieruchomienia w okresie pooperacyjnym.

W populacji ogólnej zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. W Polsce co roku ok. 57 000 osób zapada na ŻChZZ, a ok. 36 000 na ZP. Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem i jest 3-krotnie większa wśród osób w wieku  $\geq 65$  lat niż w wieku 45-55 lat. U osób w wieku  $>80$  lat sięga 5/1000 rocznie, 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku  $>60$  lat.<sup>1,2</sup>

Częstość występowania ŻChZZ kończyn dolnych w przypadku niezastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej wynosi: u pacjentów poddanych alloplastyce stawu biodrowego – 45-57%, u pacjentów poddanych alloplastyce stawu kolanowego – 40-84%. W przypadku złamania szyjki kości udowej ŻChZZ występuje u 36-60% chorych, w tym z lokalizacją w odcinku proksymalnym u 17-36%. W ok. 90% przypadków zatorowości płucnej skrzepliny pochodzą z żył głębokich kończyn dolnych.<sup>1,3</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Profilaktyka i leczenie ŻChZZ po protezoplastyce stawu biodrowego lub stawu kolanowego obejmuje podawanie heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz), fondaparynuksu (stosowany u pacjentów z małopłytkowością wywołaną heparyną), dabigatranu, rywaroksabanu oraz stosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego lub technologii impulsów stóp w połączeniu ze stosowaniem pończochy o stopniowanym ucisku. W okresie szpitalnym preferowana jest profilaktyka farmakologiczna; mechaniczna jest postępowaniem alternatywnym, równoważnym podawaniu HDCz, jeżeli chirurg lub anestezjolog obawia się krwawienia u pacjenta. Metody mechaniczne można stosować tak długo, jak długo toleruje je pacjent, a następnie zastosować profilaktykę farmakologiczną. Profilaktykę za pomocą HDCz można rozpoczynać przed operacją lub po niej, zależnie od przyjętego schematu postępowania. Podawanie fondaparynuksu należy rozpocząć po co najmniej 6–8 godzinach od operacji. Stosowanie dabigatranu należy rozpoczynać 1-4 godzin od zakończenia zabiegu operacyjnego, natomiast stosowanie rywaroksabanu 6-10 godzin po zabiegu. Profilaktykę należy kontynuować przez 4–6 tygodni, zarówno w przypadku podawania HDCz, jak i dabigatranu, rywaroksabanu lub fondaparynuksu.<sup>1,2,3</sup>

Powyższe zalecenia oparto na wytycznych klinicznych, zarówno polskich (Konsensus Polski 2009<sup>3</sup>), jak i światowych (np. American College of Chest Physicians 2008<sup>5</sup>, SIGN 2010<sup>6</sup>, NICE 2007<sup>7</sup> i 2010<sup>8</sup>, HAS 2007<sup>10</sup>, SBU 2004<sup>9</sup>).

Aktualnie w wykazach leków refundowanych<sup>15</sup> z grupy heparyn drobnocząsteczkowych znajdują się: dalteparyna (Fragmin®), enoksaparyna (Clexane®), nadroparyna (Fraxiparine®), bemiparyna (Zibor®) wydawane z odpłatnością ryczałtową + dopłata; z grupy inhibitorów czynnika Xa: rywaroksaban (Xarelto®) refundowany w całości; z grupy inhibitorów trombiny: eteksylan dabigatranu (Pradaxa®) refundowany w całości.

### **Opis świadczenia**

Fondaparynuks sodu (Arixtra®), kod ATC: B01AX05, jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika X (Xa). Aktywność przeciwzakrzepowa fondaparynuksu jest

wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (AT III). Poprzez selektywne wiązanie AT III fondaparynuks nasila (około 300 razy) naturalną neutralizację czynnika Xa przez AT III. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstawanie trombiny, jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek. Został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 21.03.2002 roku.<sup>1,43</sup>

Fondaparynuks jest roztworem do wstrzykiwań w napełnionej fabrycznie strzykawce. W dawce 1,5 i 2,5 mg stosuje się go między innymi w zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u osób dorosłych poddawanych dużym zabiegom operacyjnym kończyn dolnych, np. stawu biodrowego lub kolanowego.<sup>43</sup>

W zapobieganiu ŻChZZ zalecana dawka fondaparynuksu wynosi 2,5 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym pierwszą dawkę należy podać 6 godz. po zakończeniu operacji, pod warunkiem zachowanej hemostazy. Leczenie należy kontynuować do czasu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ŻChZZ, zwykle co najmniej 5 do 9 dni po zabiegu chirurgicznym (z zalecanym przedłużeniem do 4-6 tygodni).<sup>43</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny przedłożył analizę efektywności klinicznej zawierającą przegląd systematyczny badań pierwotnych. Do przeglądu włączono 7 RCT porównujących w sposób bezpośredni fondaparynuks z enoksaparyną (w krótkim okresie profilaktyki,  $\leq 10$  dni) oraz 12 artykułów referencyjnych dotyczących 11 RCT, w których porównywano w sposób pośredni skuteczność fondaparynuksu z enoksaparyną, dalteparyną, nadroparyną, dabigatranem, bemiparyną oraz rywaroksabanem.<sup>1</sup>

W bezpośrednim porównaniu fondaparynuksu 2,5 mg/dobę vs enoksaparyna 40 mg/dobę wyniki metaanalizy wykazały statystycznie istotną przewagę fondaparynuksu w odniesieniu do obniżania ryzyka wystąpienia: ŻChZZ (RR = 0,44 [0,35; 0,56]), ZŻG (RR [CI 95%] = 0,42 [0,33; 0,54]), proksymalnej ZŻG (RR [CI 95%] = 0,24 [0,13; 0,44]) oraz dystalnej ZŻG (RR [CI 95%] = 0,45 [0,34; 0,59]). Niewielką przewagę fondaparynuksu w dawce 2,5 mg/dobę zaobserwowano również dla bezpośredniego porównania z enoksaparyną 30 mg 2x/dobę; statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia: ŻChZZ (RR [CI 95%] = 0,57 [0,35; 0,93]), ZŻG (RR [CI 95%] = 0,55 [0,43; 0,70]) oraz dystalnej ZŻG (RR [CI 95%] = 0,52 [0,39; 0,68]).<sup>1</sup>

Na podstawie metaanalizy wyników porównania pośredniego fondaparynuksu 2,5 mg/dobę z analizowanymi komparatorami w okresie przedłużonej profilaktyki wykazano statystycznie istotne nieco niższe, na korzyść fondaparynuksu, bądź porównywalne ryzyko wystąpienia:

- dla porównania z enoksaparyną 40 mg/dobę w okresie przedłużonej profilaktyki – ŻChZZ, ZŻG, proksymalnej ZŻG oraz dystalnej ZŻG
- dla porównania z dalteparyną 5000j.m./dobę w okresie przedłużonej profilaktyki – ZŻG,
- dla porównania z bemiparyną 3 500 j.m./dobę w krótkim okresie profilaktyki - ŻChZZ oraz dystalnej ZŻG,
- dla porównania z dabigatranem w krótkim okresie profilaktyki – ZŻG, proksymalnej ZŻG, dystalnej ZŻG, ŻChZZ (dla dabigatranu 150 mg/dobę) oraz ZŻG, proksymalnej ZŻG, dystalnej ZŻG oraz ŻChZZ (dla dabigatranu 220 mg/dobę),
- dla porównania z rywaroksabanem 10 mg/dobę w krótkim okresie profilaktyki - ZŻG oraz proksymalnej ZŻG.<sup>1</sup>

Natomiast nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy fondaparynyksem 2,5 mg/dobę i nadroparyną w dawce dostosowanej do wagi ciała pacjenta, w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych.<sup>1</sup>

Zdaniem Rady przewaga efektywności klinicznej fondaparynyksu nad enoksaparyną wykazana została na podstawie porównań bezpośrednich tylko w odniesieniu do terapii krótkookresowej (5-9 dni), gdy tymczasem zalecenia kliniczne podkreślają znaczenie profilaktyki długookresowej.<sup>1,2,3,16</sup> Ocena klinicznej efektywności w terapii długookresowej, zgodnej z aktualnymi zaleceniami, pochodzi z porównań pośrednich, co obniża jej wiarygodność.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa oparto na badaniach RCT. Dodatkowe źródło informacji stanowiła ChPL oraz strony internetowe FDA.<sup>1</sup>

W profilaktyce krótkoterminowej bezpośrednie porównanie fondaparynyksu z enoksaparyną w dawce 30 mg 2x/dobę wykazało, że stosowanie fondaparynyksu wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia (RR [CI 95%] = 3,24 [1,51; 6,97]) oraz zwiększonym ryzykiem konieczności transfuzji krwi (RR [CI 95%] = 1,08 [1,01; 1,16]). W porównaniu z enoksaparyną w zmniejszonej dawce (40 mg/dobę) obserwowano statystycznie istotne wyższe ryzyko wystąpienia krwawienia o mniejszym nasileniu RR [CI 95%] = 1,43 [1,03; 1,99]) oraz infekcji dróg moczowych RR [CI 95%] = 6,96 [1,17; 41,29]).<sup>1</sup>

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w porównaniach pośrednich profilu bezpieczeństwa fondaparynyksu z komparatorami: enoksaparyną oraz dalteparyną w długoterminowej terapii żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, a także nadroparyną, bemiparyną, rywaroksabanem oraz dabigatranem w profilaktyce krótkoterminowej.<sup>1</sup>

Profil bezpieczeństwa fondaparynyksu okazał się zbliżony do profilu bezpieczeństwa pozostałych komparatorów: enoksaparyny oraz dalteparyną w przedłużonym okresie profilaktyki, a także nadroparyny, bemiparyny, rywaroksabanu oraz eteksylanu dabigatranu w krótkim okresie profilaktyki. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, najczęściej zgłaszanymi, ciężkimi działaniami niepożądanymi podczas leczenia fondaparynyksem były powikłania krwotoczne oraz niedokrwistość.<sup>1,4</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Analiza ekonomiczna, przedłożona przez podmiot odpowiedzialny, dotyczyła oceny zasadności finansowania preparatu fondaparynyks (Arixtra®) w prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych przedłużonej profilaktyce żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych wśród pacjentów po planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, w porównaniu z finansowaniem dabigatranu, rywaroksabanu, enoksaparyny, dalteparyny, nadroparyny lub bemiparyny. Analiza kosztów-użyteczności została wykonana z perspektywy wspólnej płatników (NFZ i pacjent), natomiast w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego NFZ. W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy.

Zgodnie z analizą kosztów-użyteczności – przeprowadzoną z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, w horyzoncie analizy 5 lat, przy uwzględnieniu proponowanej przez podmiot odpowiedzialny ceny zbytu – zastąpienie komparatora przez zastosowanie produktu fondaparynyks wiąże się z oszczędnościami, które w przeliczeniu na zyskany rok w pełnym zdrowiu (QALY) wynoszą: XXXX zł w przypadku porównania ze stosowaniem dabigatranu 220 mg/d, ■■■■ zł w przypadku porównania ze stosowaniem rywaroksabanu 10 mg/d, ■■■■ zł w

przypadku porównania ze stosowaniem enoksaparyny 40 mg/d, ██████ zł w przypadku porównania ze stosowaniem dalteparyny 5000 j.m. A Xa/d, ██████ zł w przypadku porównania ze stosowaniem nadroparyny 5700 j.m./d, ██████ zł w odniesieniu do stosowania bemiparyny 3 500 j.m. A Xa/d.<sup>1</sup>

Analizę ekonomiczną oparto na założeniu przewagi efektywności klinicznej fondaparynuksu nad komparatorami w przedłużonej profilaktyce, którą wykazano jednak tylko w porównaniach pośrednich. Wymienione wyżej oszczędności mają być skutkiem zmniejszenia liczby zakrzepów i konieczności hospitalizacji, co budzi wątpliwości, biorąc pod uwagę wyższy dzienny koszt leczenia fondaparynyksem. Rada uważa, że w ramach analizy wrażliwości należało przedstawić również analizę minimalizacji kosztów.

Przedstawioną przez wnioskodawcę analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym. Populację uwzględnioną w analizie stanowili pacjenci po planowym zabiegu endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.

Wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia fondaparynyksem oszacowano w oparciu o dane NFZ oraz wyniki badań kwestionariuszowych, przeprowadzonych przez wykonawcę analiz wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie ortopedii, uzyskując odpowiednio w I, II i III roku refundacji ok. 180, 270, i 360 pacjentów.<sup>1</sup>

Przy uwzględnieniu proponowanej przez podmiot odpowiedzialny ceny detalicznej ocenianego preparatu i przy zasadach refundacji takich, jak w przypadku preparatów Xarelto® i Pradaxa®, oszacowano oszczędności generowane dla NFZ w wyniku wpisania preparatu Arixtra do wykazu refundowanych produktów leczniczych na ██████ zł w pierwszym roku do ██████ zł w roku trzecim. Natomiast z perspektywy pacjenta dodatkowe nakłady będą mieściły się w zakresie od ██████ zł w pierwszym roku do ██████ zł w roku trzecim od podjęcia decyzji refundacyjnej. Oszacowania takie wynikają z założenia, że wyższe koszty stosowania preparatu Arixtra rekompensowane są częściowo przez niższe koszty związane z leczeniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zespołu pozakrzepowego, wynikające z wyższej skuteczności klinicznej preparatu Arixtra.<sup>1</sup>

Szwedzkie SBU (2004)<sup>12</sup> nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Arixtra® ze względu na zwiększenie kosztów, przy jednoczesnym braku pewności co do korzyści dla pacjentów z zastosowania terapii. Również szkockie SMC (2006)<sup>13,14</sup> nie zaleca finansowania fondaparynuksu z podobnych powodów.

#### **Dodatkowe uwagi Rady**

Rada uważa za zasadne rozważenie możliwości zapewnienia dostępu do leku Arixtra chorym leczonym heparynami, u których wystąpiła poheparynowa trombocytopenia (HIT).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

## Piśmiennictwo

1. Ocena raportu w sprawie oceny leku „Fondoparynux sodu (Arixtra®). Prewencja pierwotnych żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego” nr AOTM-OT-0433. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, maj 2011.
2. Niżankowski R, Pruszczyk P, Torbicki A, Zawilska K, Undas A. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. W: (red.) Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna: Kraków, 2010.
3. Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. „Konsensus Polski – aktualizacja styczeń 2009”. Zalecenia oparte na dowodach z badań naukowych oraz opiniach polskich ekspertów. [http://www.thrombosis.pl/Konsensus\\_files/Konsensus\\_styczen2009.pdf](http://www.thrombosis.pl/Konsensus_files/Konsensus_styczen2009.pdf)
4. Charakterystyka produktu leczniczego Arixtra®.
5. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Prevention of Venous Thromboembolism, 2008. [http://chestjournal.chestpubs.org/content/133/6\\_suppl/381S.full.html](http://chestjournal.chestpubs.org/content/133/6_suppl/381S.full.html)
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism, 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Wytyczne NICE dotyczące zmniejszenia zagrożenia życia na skutek powstania zakrzepów u chorych leczonych chirurgicznie, 2007. <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/2007021VTELaunch.pdf>
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Venous thromboembolism: reducing the risk of VTE (DVT and PE) in patients admitted to hospital 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG92>
9. Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), 2004. <http://www.sbu.se/en/Medical-Science-and-practice/Vetenskap-och-praxis/2221/>
10. La Haute Autorité de santé (HAS), 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_619527/arixtra?portal=c\\_63456](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_619527/arixtra?portal=c_63456)
11. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
12. Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), fondoparinux (Arixtra®) – prevention of venous thromboembolism after orthopedic surgery, 2004. <http://www.sbu.se/en/Published/Alert/Fondoparinux-Arixtra---prevention-of-venous-thromboembolism-after-orthopedic-surgery/>
13. Scottish Medicines Consortium (SMC), fondoparinux, 2.5mg/0.5ml, solution for injection (Arixtra®), kwiecień 2006. [http://www.sportsinjurysurgery.co.uk/VTE\\_edited\\_relevant\\_2010.pdf](http://www.sportsinjurysurgery.co.uk/VTE_edited_relevant_2010.pdf)
14. Scottish Medicines Consortium (SMC), fondoparinux, 2.5mg/0.5ml, solution for injection (Arixtra®), lipiec 2006. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/fondoparinux\\_Arixtra\\_287\\_06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/fondoparinux_Arixtra_287_06.pdf)
15. Ministerstwo Zdrowia. Informator o lekach 2011 <http://www.mz.gov.pl/>
16. Komitet Rehabilitacji, Kultury Fizycznej i Integracji Społecznej Wydziału VI Nauk Medycznych PAN, Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne, Polskie Towarzystwo Fizjoterapii. Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja 2009, 1(6).