



**Stanowisko nr 72/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.
w sprawie finansowania fondaparynuksu (Arixtra®)
w przedłużonej profilaktyce żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej
u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych fondaparynuksu (Arixtra®) w przedłużonej profilaktyce żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Fondaparynuks i heparyny drobnocząsteczkowe mają porównywalną skuteczność kliniczną. Ryzyko krwawień u pacjentów otrzymujących fondaparynuks jest porównywalne lub większe niż w przypadku heparyn drobnocząsteczkowych, co może być związane z przedłużonym działaniem tego leku. Koszty leczenia byłyby przy tym większe, wobec czego brak jest podstaw do finansowania tego leku ze środków publicznych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-4650-6132-5/CK/08) z dnia 31 marca 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie fondaparynuksu (Arixtra®) w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), na którą składają się zakrzepica żylna i zatorowość płucna, jest potencjalnie śmiertelną chorobą spowodowaną tworzeniem i migracją skrzeplin w naczyniach żylnych. W sytuacji zastoju żylnego, zmian lepkości krwi lub uszkodzenia naczynia krwionośnego może dojść do nieprawidłowego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, upośledzającego miejscowo przepływ krwi. Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych objawia się głównie niesymetrycznym ociepleniem i obrzękiem kończyny, jest charakterystyczna dla osób obłożnie chorych i ustępując może pozostawić charakterystyczne zmiany skórne, tzw. „zespół pozakrzepowy”. Jeżeli fragmenty skrzepliny docierają do płuc wywołują zator którejś z tętnic płucnych, co objawia się niepokojem, dusznością, kaszlem, czasem krwiopluciem. Czynniki ryzyka zatorowości są przewlekłe unieruchomienie, zapalenie żył, zabiegi chirurgiczne, nowotwory, zaburzenia hematologiczne, doustne środki antykoncepcyjne, palenie papierosów. Masywny zator płuc jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. W populacji ogólnej częstość występowania pierwszego epizodu ŻChZZ określa się na 0,5/1000/rok. Wzrasta ona wraz z wiekiem od 0,25/1000/rok poniżej 40 r. ż. do ponad 3/1000/rok w wieku 85-89 lat. Na oddziałach chirurgicznych ryzyko występowania choroby jest od 6 do 20 razy większe niż w populacji ogólnej, na oddziałach internistycznych rozwija się u 10 – 20 % chorych powyżej 40 r. ż., którzy byli

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



hospitalizowani przez więcej niż 6 dni i byli unieruchomieni przez mniej niż 3 dni przed przyjęciem do szpitala. Zapadalność w Polsce wynosi 50 000 przypadków na rok dla zakrzepicy żył głębokich i 20 000 objawowych przypadków na rok dla zatoru tętnicy płucnej. [1,2]

Obecna standardowa terapia

Podstawowym postępowaniem w ŻChZZ jest profilaktyka. W miarę możliwości należy usuwać czynniki ryzyka oraz stosować metody fizykalne, przede wszystkim szybkie uruchomienie pacjenta, ale także pończochy o stopniowanym ucisku. W praktyce klinicznej stosuje się głównie preparaty heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach profilaktycznych podawane we wstrzyknięciach podskórnych. W razie potrzeby długotrwałej profilaktyki u pacjentów bez możliwości usunięcia czynników ryzyka można stosować również doustne pochodne kumaryny, które ograniczają produkcję czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. Efekt przeciwwkrzepliwy osiągany dzięki tym preparatom jest relatywnie łatwy do odwrócenia w razie powikłań krwotocznych. [1,2]

W leczeniu ŻChZZ, w zależności od stanu klinicznego, stosuje się trombolizę, wlew dożylny z heparyny niefrakcjonowanej (HNF), chirurgiczne usunięcie zakrzepu lub zatoru, heparyny drobnocząsteczkowe w dawkach terapeutycznych (LMWH). [1,2]

Proponowana terapia

Fondaparynuks wskazany jest w zapobieganiu żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej, u których istnieje duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, np. u pacjentów operowanych z powodu nowotworu w jamie brzusznej. Fondaparynuks wskazany jest również w zapobieganiu żylnym incydom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów internistycznych, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia ŻChZZ i którzy są unieruchomieni z powodu ostrej choroby, takiej jak niewydolność serca, ostre zaburzenia oddechowe, ostre zakażenia lub choroba zapalna oraz u pacjentów poddawanych dużym zabiegom ortopedycznym. [3]

Fondaparynuks jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika Xa, dostępnym w formie roztworu do wstrzykiwań w postaci ampułko-strzykawek. Aktywność przeciwwkrzepowa fondaparynuksu jest wynikiem selektywnego hamowania czynnika Xa, za pośrednictwem antytrombiny III (AT III). Poprzez selektywne wiązanie AT III fondaparynuks nasila naturalną neutralizację czynnika Xa przez AT III. Neutralizacja czynnika Xa przerywa kaskadę krzepnięcia krwi i hamuje zarówno powstanie trombiny, jak i tworzenie się zakrzepu. Fondaparynuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek. [3]

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawiono tylko jedno doniesienie oparte na prawidłowo przeprowadzonym randomizowanym badaniu klinicznym, porównującym fondaparynuks do dalteparyny (LMWH) w prewencji ŻChZZ u pacjentów poddawanych rozległym operacjom brzuszным. Nie udowodniono, z wyjątkiem analizy w podgrupach niewyodrębnionych na poziomie randomizacji, przewagi fondaparynuksu w zakresie żadnego z analizowanych punktów końcowych, obejmujących objawową i nieobjawową ŻChZZ. Wyniki badań w populacjach innych niż wnioskowana również nie wykazują przewagi fondaparynuksu nad LMWH w prewencji objawowej ŻChZZ. [4]

Bezpieczeństwo terapii

Najważniejszymi powikłaniami stosowania fondaparynuksu, podobnie do innych leków przeciwwkrzepliwych, są krwawienia, które u pacjentów leczonych fondaparynuks występują często i mogą wiązać się z krwiakami, krwiomoczem i krwiopluciem oraz z niedokrwistością. [3]

Metaanaliza badań klinicznych wykazała istotnie wyższe ryzyko krwawienia o dużym natężeniu jak i wyższe ryzyko reoperacji z powodu krwawienia w grupie leczonej fondaparynuks w porównaniu do LMWH. Ryzyko to wynosiło odpowiednio RR 1,49 (CI: 1,16; 1,92) NNT 107 dla dużego krwawienia, oraz 1,86 (CI: 1,11; 3,11) NNT 226 dla reoperacji, co oznacza o niemal połowę większe ryzyko

krwawienia i prawie dwukrotnie wyższe ryzyko reoperacji w grupie fonadaparynuksu w porównaniu do LMWH. [4]

Podkreślić należy, że brak jest antidotum na przedawkowanie fondaparynuksu.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

W związku z licznymi błędami oraz nieudowodnioną przewagą kliniczną fondaparynuksu, przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna jest niewiarygodna.

Wydaje się, że leczenie fondaparynuksiem, czyli preparatem niemal dwukrotnie droższym i dającym więcej działań niepożądanych niż LMWH, jest postępowaniem nieefektywnym kosztowo, ale brak jest wiarygodnych danych na temat współczynników efektywności kosztowej albo użyteczności kosztów. Wnioskodawca w przedstawionej analizie wpływu refundacji preparatu Arixtra® na budżet płatnika publicznego ograniczył się do oszacowania wielkości populacji, która będzie stosować preparat w warunkach ambulatoryjnych w ramach przedłużonej profilaktyki po zabiegach ortopedycznych, co stanowi zawężenie populacji względem wskazań rejestracyjnych. Zastosowano również niewłaściwą metodę obliczenia ryzyka względnego występowania punktów końcowych z dwóch badań, co czyni przedstawioną analizę niewiarygodną.

Analiza wnioskodawcy zakłada, że refundacja preparatu Arixtra® generować będzie dodatkowe koszty z perspektywy płatnika publicznego od ok. 3,6 mln zł w 1 roku, do 11,3 mln zł w 5 roku, ale założenia te nie biorą pod uwagę prawdopodobnego stosowania tego preparatu poza wskazaniem refundacyjnym i dlatego konsekwencje dla budżetu płatnika publicznego trudno jest oszacować. [4]

Piśmiennictwo:

1. A. Szczeklik: Choroby wewnętrzne. Medycyna praktyczna 2006
2. Stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie chirurgii ogólnej Prof. dr hab. med. Jana Kuliga
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arixtra® - EMEA
4. Materiały przedstawione przez wnioskodawcę