

Fondaparinux

Informe preliminar para la Comisión de Farmacia y Terapéutica HUSD.
Revisión 3-6-2003 (actualizada 11-06-03)
Pendiente de estudio y aprobación

1.- Identificación del fármaco y autores del informe

Identificación del fármaco: Fondaparinux.

Autores del informe: Dra. Iciar Martínez-López, Dr. Francesc Puigventós, Dr Andrés Carrillo (UCI) Revisión: Dr Andrés Novo (Hematología), Marcelo Sisti (Traumatología).

2.- Solicitud:

Dr., Blázquez (Serv. Traumatología), Dr. Besalduch (Serv. Hematología).

3.- Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Fondaparinux.

Nombre comercial: Arixtra (Lab Sanofi-Synthelabo).

Presentaciones: Jeringa precargada 2,5 mg/0,5 ml (10 jeringas).

PVL (+ IVA): 94,20€ , PVP: 136,06€, PVP + IVA: 141,5€.

Aportación reducida.

4.- Área de acción farmacológica. (Ver Ficha Técnica).

4.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España (Ver ficha técnica).

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.

4.2 Mecanismo de acción.

Fondaparinux es un agente antitrombótico sintético relacionado con la heparina derivado de polisacáridos polisulfatados, de cadena corta, que actúa inhibiendo selectivamente al Factor Xa de la cascada de la coagulación. Su actividad antitrombótica proviene de la activación selectiva de la antitrombina III (AT III), potenciando hasta 300 veces el proceso natural de neutralización del Factor Xa. La neutralización del Factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Carece de efectos directos sobre la trombina ni sobre la agregación plaquetaria.

4.3 Posología. Dosis usual y duración de tratamiento.

2,5 mg una vez al día, administrada 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia (Ficha técnica).

El tratamiento debe continuar durante 5-9 días. No se ha establecido la eficacia y seguridad del tratamiento con fondaparinux durante un período superior a 9 días. En caso de que se considere necesario un tratamiento anticoagulante prolongado, debería administrarse un tratamiento para el que exista experiencia de uso a largo plazo. (Ficha técnica)

Si el tratamiento preventivo con el que se continúa es heparina no fraccionada o una heparina de bajo peso molecular (HBPM), la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux. Si es necesario continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con fondaparinux debe continuar hasta que se alcance el valor de INR deseado.

Insuficiencia renal grave (Cl Creat<30 ml/min): contraindicada.

Pediatría: No se ha estudiado en menores de 17 años.

4.4 Farmacocinética. Absorción: tras la administración subcutánea, se absorbe de forma rápida y completa. Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg, la concentración plasmática máxima es de 0,34 mg/L, se obtiene 2 horas tras la administración. Se une *in vitro*

elevada y específicamente a la proteína ATIII, en una unión dependiente de la concentración plasmática.

Eliminación: la semivida de eliminación es de 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios ancianos sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal.

4.5. Sobredosis. El sulfato de protamina no ha sido efectivo neutralizando los efectos anticoagulantes del fondaparinux (Rosenberg, 2001). Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas conlleva la suspensión del tratamiento y la consideración de un tratamiento de hemostasia quirúrgica, transfusión o plasmaféresis. Se ha estudiado la eficacia del Factor VIIr como agente neutralizante (eptacog activado) (Bijsterveld NR., 2002).

5.- Evaluación de la eficacia.

5.1 Ensayos clínicos comparativos disponibles.

Se dispone de cuatro ensayos clínicos randomizados, doble ciego que comparan la eficacia de Fondaparinux *versus* Enoxaparina, dos de ellos en cirugía electiva de prótesis de cadera (prótesis) (Lassen 2002, Turpie 2002), uno en fractura de cadera (Eriksson 2001) y uno en cirugía electiva de prótesis de rodilla (Bauer 2001).

En dos de ellos Fondaparinux se compara con Enoxaparina 30mg/12 h y en los dos restantes con Enoxaparina 40 mg/24h. También se dispone de un metanálisis publicado de dichos 4 ensayos (Turpie 2002). Además se ha publicado otro ensayo para determinar la eficacia y seguridad en función de la dosis de Fondaparinux respecto a Enoxaparina 30mg/12h (Turpie, 2001).

Los resultados de eficacia de los 4 ensayos pivotaes y el riesgo de hemorragia se representan en las tablas 1 a 4.

1. Lassen, 2002.

Ensayo clínico en cirugía electiva de cadera.

- 2309 pacientes, estudiados 1827 para eficacia. Edad media 67 años. Peso medio 75 Kg.
- Inicio administración: Fondaparinux 6h (+2h) **después** de intervención en todos los pacientes. Enoxaparina 12 h **antes** de intervención en 78% pacientes.
- Duración del tratamiento en ensayo 9 días pero un 52 % de los pacientes recibieron profilaxis prolongada.
- Las hemorragias graves se produjeron en la zona operatoria en 85-91% de los pacientes.

Resultados evaluados en el estudio	Fondaparinux x 2,5 mg/24h	Enoxaparina 40mg/24h	RAR	P	NNT (IC 95%)
TV (TVP, EP, venográfica) día 11	4,1%	9,2%	-5,2%	<0.0001	19,2 (12,3-37)
-TV proximal	0,7%	2,5%	-1,8%	0.0021	55,6 (27-200)
-TV distal	3 %	7 %	-4,0%	<0,0021	no calculado
- TV sintomática	0,4 %	0,3%	--	ns	--
Embolias pulmonares fatales día 49	0,1 %	0 %	--	ns	--
Hemorragia índice sangrado >= 2	3,7%	2,6%	+1,1%	?	no calculado

2. Eriksson, 2001.

Ensayo clínico en fractura de cadera..

- 1171 pacientes (1250 estudiados para eficacia). Edad media 77 años. Peso medio 64 Kg.
- Inicio administración: Fondaparinux 6h (+2h) **después** de intervención en 89 % los pacientes. Enoxaparina 12 h **después** de intervención en 74 % pacientes.
- Duración del tratamiento en ensayo 9 días pero un 57% de los pacientes recibieron profilaxis prolongada.
- Las hemorragias graves se produjeron en la zona operatoria en 74-78% de los pacientes.

Resultados evaluados en el estudio	Fondaparinux x 2,5 mg/24h	Enoxaparina 40mg/24h	RAR	P	NNT (IC 95%)
TV (TVP, EP, venográfica) día 11	8,3%	19,1%	-10,8%	<0,001	9,2 (6,5-15,2)
-TV proximal	0,9%	4,3%	-3,4%	<0,001	29,4 (16,4-76,9)
-TV distal	6,7 %	15,0 %	-8,3%	<0,001	no calculado
- TV sintomática	0,5 %	0,5 %	--	ns	--
Embolias pulmonares fatales día 49	1,0 %	0,8 %	--	ns	--
Hemorragia índice de sangrado >/=2	1,8%	1,9%	--	ns	--
Hemorragias menores	4,1 %	2,1%	+2%	0,02	NNH: 50

3. Turpie, 2002.

Ensayo clínico en cirugía electiva de cadera.

- 2275 pacientes (estudiados para eficacia 1584). Edad media 67 años. Peso medio: 80Kg.
- Inicio administración: Fondaparinux 4-6h **después** de intervención. Enoxaparina **30mg/12h** con dosis inicial 12 –24 h **después** de intervención.
- Duración del tratamiento en ensayo 9 días pero un 25-28% de los pacientes recibieron profilaxis prolongada.
- Las hemorragias graves se produjeron en la zona operatoria en 64-70% de los pacientes.

Resultados evaluados en el estudio	Fondaparinux 2,5 mg/24h	Enoxaparina 30mg/12h	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
TV (TVP, EP, venográfica) día 11	6,1%	8,3%	--	ns	--
-TV proximal	1,7%	1,2%	--	ns	--
-TV distal	4,3%	6,7%	-2,5%	0,037	40 (21-410)
- TV sintomática	0,9%	0,1%	+0,8%	0,006	125 (73-445)
Embolicas pulmonares fatales día 49	0,1%	0,2 %	--	ns	--
Hemorragia índice de sangrado >/=2	2%	0,7%	+1,3%	?	--

4. Bauer, 2001.

Ensayo clínico en cirugía electiva de rodilla.

- 1049 pacientes / evaluados para eficacia 724 pacientes. Edad media 67 años. Peso medio **89 Kg.**
- Inicio administración: Fondaparinux 6h (+-2h) **después** de intervención. Enoxaparina **30mg/12h** con dosis inicial 12 – 24 h **después** de intervención.
- Duración del tratamiento en ensayo 9 días pero un 19-20 % de los pacientes recibieron profilaxis prolongada.
- Las hemorragias graves se produjeron en la zona operatoria en 78% de los pacientes.

Resultados evaluados en el estudio	Fondaparinux 2,5 mg/24h	Enoxaparina 30mg/12h	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
TV (TVP, EP, venográfica) día 11	12,5%	27,8%	-15,3%	<0,001	6,5 (4,5-10,7)
-TV proximal	2,4%	5,4%	--	ns	--
-TV distal	9,4 %	21,3 %	-11,9	<0,001	no calculado
-TV sintomática	0,6 %	0,8%	--	ns	--
Embolicas pulm fatales día 49	0,2 %	0,2 %	--	ns	--
Hemorragia índice de sangrado >/=2	1,7 %	0 %	+1,7%	s	NNH=59

Fondaparinux ha demostrado una eficacia superior en 3 de los 4 ensayos, con una disminución significativa de los eventos tromboembólicos globales (NNT con rango entre 6 y 19), la mayor parte de los cuales se deben a trombosis venosa distal detectada por flebografía.

Sin embargo, la variable de eficacia elegida puede ser poco relevante ya que la mayoría de las TVP detectadas por flebografía se resuelven espontáneamente por mecanismos fibrinolíticos del propio organismo, sin que lleguen a tener repercusión clínica.

Las diferencias obtenidas en variables más relevantes desde el punto de vista clínico son más modestas. Sólo en 2 de los 4 ensayos se presentan diferencias estadísticas significativas en los resultados de la flebografía en tromboembolismo proximal, que es el de mayor riesgo. (NNT de 29 y 56 respect.). En cuanto a la trombosis venosa sintomática, en 3 de los 4 ensayos no hay diferencias significativas entre Fondaparinux y Enoxaparina, y en uno de ellos (*Turpie 2002*) Enoxaparina ofrece, paradójicamente, mejores resultados que Fondaparinux. En ninguno de los ensayos hay diferencias en la prevención de muerte por tromboembolismo.

5.2. Revisiones disponibles.

Se dispone de un metanálisis de 4 de los ensayos (Tabla 5): (*Turpie, 2002*).

Tabla 5. Metanálisis Turpie, 2002.

Resultados evaluados en el metanálisis	Fondaparinux	Enoxaparina	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
TV (TVP, EP, venográfica) día 11	182/2682 (6,8)	371/2703 (13,7)	-6,4%(4,9-8,0)	p<0,001	15,5(13-20)
-TV proximal	35/2756 (1,3)	81/2775 (2,9)	-1,6%(0,8-2,3)	p<0,001	64,1(42-112)
-TV distal	141/2704 (5,2)	293/2709 (10,8)	-5,6%(4,2-7,0)	p<0,001	17,8(14-24)
- TV sintomática	22/3603 (0,6%)	15/3608 (0,4%)	--	ns	--
Embolicas pulmonares fatales día 49	11/3603 (0,3%)	10/2608 (0,3%)	--	ns	--
Hemorragia índice de sangrado >/=2	84/3616 (2,3 %)	53/3621 (1,5%)	+0,8%	?	--
Hemorragias mayores	96/3616 (2,7%)	63/3621 (1,7%)	+0,9 %	0,008	NNH: 109

El metanálisis muestra unos resultados similares a los comentados, excepto para tromboembolismo sintomático en los que no encuentra diferencias. **Está por demostrar la**

eficacia preventiva en variables finales de relevancia clínica, como tromboembolismo clínico y mortalidad. Igualmente el riesgo de hemorragias mayores es mayor con Fondaparinux que Enoxaparina según la variable intermedia índice de sangrado ≤ 2 , ver análisis detallado en apartado seguridad.

-Duración de la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Se dispone de varios ensayos realizados con HBPM, que aportan datos al respecto. Sus resultados se han publicado en dos metanálisis que comparan HBPM y placebo en prótesis de cadera y rodilla.

El primero (*Eikelboom JW, 2001*) analiza los resultados de 9 ensayos clínicos. Concluye que la prolongación de la profilaxis con HBPM durante un periodo medio de 30-42 días reduce el riesgo de enfermedad tromboembólica sintomática en un 2 %. La reducción es mayor en los pacientes de prótesis de cadera (-2,9 %) y muy pequeña en la de prótesis de rodilla (-0,4%). La trombosis no sintomática detectada por venografía disminuye de 19,6 % a 9,6 % (reducción absoluta de 10 %). La prolongación de profilaxis no aumenta aparición de hemorragias mayores pero si en las menores (+ 1,2 %).

El otro metanálisis (*Hull RD 2002*) evalúa 6 ensayos clínicos de pacientes intervenidos de prótesis de cadera. Compara la profilaxis durante la hospitalización (6 a 14 días), comparada con su prolongación extrahospitalaria durante 19-29 días adicionales. El resultado es una reducción del riesgo absoluto de trombosis venosa profunda del -14,6 %, de trombosis proximal del -8,2 % y de trombosis sintomática del -2,8 %. No se redujo la mortalidad y tampoco se aumentó el riesgo de hemorragias mayores ni de trombocitopenia.

En base a estos datos (*Castells, 2002*) y a que la enfermedad tromboembólica tiene una curva de presentación bimodal, con un segundo pico hacia el décimo tercer día postoperatorio (*Gil E, 2001*), algunos autores recomiendan la prolongación de la profilaxis en prótesis de cadera durante 4-6 semanas después de la cirugía, pero ajustándose a situaciones concretas. Así en (*Rev. Prescrie, 2002*) se recomienda prolongar la profilaxis en pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica, y en pacientes de más de 65 años con obesidad o con inmovilización prolongada, otros (*Gil E, 2001*) consideran además factores como la presencia de enfermedades infecciosas o neoplásicas. La *ACCP consensus conference* propone un nivel de recomendación A1 a la profilaxis durante 1-10 días y A2 a su prolongación hasta 29-35 días (*Chest, 1998*).

-Duración de la profilaxis con Fondaparinux

Se plantea cual es la duración idónea de la profilaxis de la enfermedad tromboembólica con Fondaparinux. Este es un tema relevante ya que en los 4 ensayos realizados con Fondaparinux *versus* Enoxaparina la duración de la profilaxis es de 9 días y en la ficha técnica del Fondaparinux se establece que 9 días es la duración máxima de la misma.

Por otro lado, una importante proporción de pacientes de dichos ensayos (41 %) prolongan la profilaxis después de los 9 días con Heparina fraccionada u otros fármacos, aunque dichos estudios no se especifica durante cuanto tiempo más debe prolongarse y si ello afecta a los resultados finales de eficacia y seguridad.

Se dispone de un único estudio que compara Fondaparinux en profilaxis corta de 7 día *versus* profilaxis larga de 21 días, aunque la prolongación de la profilaxis se compara con placebo y no con HBPM, tampoco se describe el riesgo hemorrágico, lo que dificulta su interpretación práctica (Ref Eriksson Abstract J Am Geriatr Soc, 2003).

5.3. Evaluación de fuentes secundarias.

-Prescrire, 2002.

Para la prevención de embolias pulmonares en cirugía ortopédica, el Fondaparinux ha demostrado igual eficiencia clínica, mismo patrón de efectos adversos y mismas precauciones de empleo. No ofrece ninguna mejora terapéutica demostrada.

-Garrido, 2003.

No está estudiada la profilaxis prolongada con fondaparinux: en ninguno de los estudios se explica qué tratamiento profiláctico del tromboembolismo siguen los pacientes a partir del día 9, según el diseño podría emplearse cualquier fármaco disponible en la actualidad. Tal como

recoge la Guía de Práctica Clínica de HBPM de su hospital, los pacientes sometidos a cirugía de cadera y rodilla deben mantener la profilaxis durante al menos 30 días, siempre que realicen una deambulaci3n bipodal completa (si no es as3, la duraci3n del tratamiento a3n es mayor). Siendo 3sta la pauta habitual, es de extra3ar que en los 4 estudios la variable principal de valoraci3n s3lo se mida el d3a 11 y a partir de entonces, ni se mida la variable principal ni se conozca el tratamiento de los pacientes. Tal como contempla la ficha t3cnica de fondaparinux, el tratamiento no debe prolongarse m3s de 9 d3as, existiendo la posibilidad de continuar a partir de entonces con HBPM (entre otros). Ser3a m3s coherente estudiar el tratamiento completo con fondaparinux.

6.- Evaluaci3n de la seguridad.

6.1 Descripci3n de los efectos secundarios m3s significativos y su incidencia en %.

Los m3s frecuentes son anemia, sangrado, trombocitopenia, elevaci3n reversible de transaminasas s3ricas (GOT y GPT) que en ocasiones se acompa3a de elevaci3n de bilirrubina. Otros efectos secundarios: anemia, v3rtigo, mareos, cefaleas, son poco frecuentes (> 0,1 %).

-Trombocitopenia: Similar a enoxaparina: 2,9 % de trombocitopenia moderada y un 0,2 % de trombocitopenia grave (Menos de 50.000 plaquetas/mm³) (*Prescrire, 2002*). En los 4 ensayos publicados y el metan3lisis no aparecen diferencias en este aspecto.

-Hemorragias: Dos de los ensayos cl3nicos muestran mayor riesgo hemorr3gico con fondaparinux que con enoxaparina, uno en hemorragias mayores (2,1% versus 0,4%) (*Bauer, 2001*) y otro en hemorragias menores (4,1% versus 2,1%) (*Erikson, 2002*). En el resto de estudios no hay diferencias significativas pero si una tendencia a mayor riesgo de hemorragias mayores (3ndice >/=2) (*Lassen 2002, Turpie 2002*). Ver tablas 1 a 4.

En el metan3lisis de los 4 ensayos cl3nicos (*Turpie, 2002*), tambi3n se observa un mayor riesgo de sangrado con Fondaparinux que con Enoxaparina. Debe tenerse en cuenta que la edad media de los pacientes en dichos ensayos es de 68 a3os, siendo frecuentes las fracturas de cadera a edades m3s avanzadas y con un mayor riesgo hemorr3gico asociado

Tabla 6. Metan3lisis Turpie 2002. Riesgo de sangrado mayor

	Fondaparinux	Enoxaparina	p	RAR (IC95%)	NNH(IC95%)*
Acontecimientos Hemorr3gicos mayores	96/3616 (2,7%)	63/3621 (1,7%)	0,008	0,9%(0,24-1,59)	109 (63-417)
Hemorragias con 3ndice de sangrado >/= 2	84/3616 (2,3%)	53/3621 (1,5%)	?	0,9% (0,23-1,5)	116 (67-437)

*NNH 3 NND (N3mero necesario para un da3o): N3mero de pacientes que hay que tratar para que aparezca el evento adverso.

Si comparamos los resultados de efectos hemorr3gicos con los resultados de tromboembolismo **proximal** detectado por flebograf3a, que es el que m3s puede estar relacionado con un evento cl3nico, obtenemos un NNT y un NNH de similar magnitud, es decir que la disminuci3n del riesgo de TV queda contrarrestada por el aumento del riesgo hemorr3gico (Ver tabla 7). De hecho tanto los de mayor beneficio como el mayor riesgo de sangrado asociado a Fondaparinux se objetivan mediante variables intermedias, y no se ha demostrado diferencia de mortalidad entre Fondaparinux y Enoxaparina ni por embolias pulmonares evitadas (beneficios_i) ni por hemorragias mayores (riesgo)

Tabla 7. Evaluaci3n de beneficio y riesgo (Trombosis evitadas versus hemorragias mayores producidas)

Suceso estudiado	Fondaparinux	Enoxaparina	RAR (IC 95%)	NNT 3 NNH (95 % IC)*
Beneficio Trombosis profunda proximal	35/2756 (1,3 %)	81/2775 (2,9 %)	1,65%(0,8-2,3)	NNT: 60.6 (42-112)
Riesgo Sangrado mayor	96/3616 (2,7 %)	63/3621 (1,7 %)	0,9% (0,24-1,59)	NNH: 109 (63-417)

*NNH 3 NND (N3mero necesario para un da3o): N3mero de pacientes que hay que tratar para que aparezca el evento adverso

Estudio EMEA 2002. En el metaan3lisis que incluye los cuatro estudios pivotaes, obtiene las siguientes conclusiones: El rango de sangrado mayor se relaciona **inversamente con la**

función renal, con el peso y directamente con la edad. Para todos los pacientes tratados con Fondaparinux 2,5 mg en estudios de Fase III, la incidencia de sangrado mayor fue de 2,8 % en la población frágil (edad \geq 75 años y/o peso $<$ 50 Kg y/o Cl Cr $<$ 50 ml/ min) y de 1,9 en paciente no frágiles.

6.2 Evaluación de fuentes secundarias en relación a la seguridad.

Varios autores exponen que la relación beneficio riesgo **no es favorable** a Fondaparinux:

- Hughes SJ, 2003.

Fondaparinux ofrece el beneficio de aproximadamente 50 % de reducción de TVP venográfica, pero sin reducción de las variables de trombosis sintomática, ni en el embolismo pulmonar fatal y no fatal, ni en la mortalidad evaluada el día 49. Incluso en el caso de que las reducciones se trasladan en una reducción de las variables clínicas finales, este **posible beneficio marginal** debe ser balanceada con el incremento absoluto del riesgo hemorrágico del **1 %**. La seguridad es un aspecto central, no un incremento marginal de la eficacia. Como en la mayoría de los ensayos clínicos los pacientes con fractura de cadera son muy seleccionados: quedan excluidos los que tienen insuficiencia renal, o alguna tendencia hemorrágica. Los pacientes frágiles con fractura de cadera deben ser cuidadosamente evaluados antes de ser expuestos a fondaparinux especialmente si tenemos en cuenta su larga vida media y la ausencia de antídoto.

- Bounameaux, 2002.

Los pacientes con bajo peso, función renal alterada o tendencia hemorrágica, no deben recibir fondaparinux.

- Bauer, 2003.

Al evaluar el efecto del Fondaparinux sobre la tromboprolifaxis en pacientes según su edad, se observa que los pacientes de mayor edad (\geq 75 años) tienen mayor incidencia de tromboembolismo venos y de hemorragia mayor. Sin embargo, si se determina el aclaramiento de creatinina y se obtienen valores $>$ 50 ml/min, no se obtienen diferencias significativas respecto a las incidencias de tromboembolismo y hemorragia mayor en pacientes jóvenes.

7. Área económica

7.1-Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo.

En el hospital para la profilaxis de tromboembolismo en cirugía de alto riesgo empleamos Bemiparina (Hibor) 3500 UI/24h. El precio unitario de Fondaparinux es 3-4 veces superior al de Bemiparina, y hasta 6 veces más si no basamos en el precio real de adquisición de Bemiparina.

Fármaco	Dosis	PVL (€)	PVP (€)
Bemiparina (Hibor)	3.500 UI	2.46*	2.99
Fondaparinux (Arixtra)	2,5 mg	9.42	14.15

*El precio de compra negociado para el hospital es de 1,31 €

El precio por curso tratamiento, considerando 9 días de tratamiento de Bemiparina y Fondaparinux es 22 € versus 85 € (Tabla 9). Sin embargo la duración de tratamiento usual es bastante superior, por ejemplo 30 días, en este caso coste será de 74 € vs 136 € (282 € si se prolongara el tratamiento 30 días sin cambios). Si nos basamos en el coste de adquisición actual de Bemiparina, las diferencias son mayores (Tabla 7)

Fármaco	9 días	30 días: 9 días con Fondaparinux o Bemiparina y seguir 21 días con Bemiparina	30 días mismo tratamiento (1)
Fondaparinux (Arixtra) 2,5 mg	84,8 €	136,5 € (1)	282,6 €
Bemiparina (Hibor) 3.500 UI a PVL	22,1€	73,8 €	73,8 €
Bemiparina (Hibor) 3.500 UI a coste adquisición HUSD	11,8 €	39,3 €	39,3 €

(1)Opción no aprobada en ficha técnica ni documentada

7.2-Coste eficacia incremental.

Se calculará según NNT valorando el coste de un tratamiento incremental x el número de pacientes necesario para producir una unidad de eficacia (NNT).

Debido a la ausencia de estudios comparativos fondaparinux vs bemiparina, hemos calculado el coste-eficacia incremental en base a los NNT obtenidos en los estudios existentes que comparan fondaparinux y enoxaparina, asumiendo para bemiparina resultados similares.

	NNT (IC 95%)	Coste eficacia incremental en base a 9 días de tratamiento		
		Valor medio	Valor alto (límite superior IC)	Valor bajo (límite inferior IC)
Evitar una TVP venográfica	15,5(13-20)	972 €	1254 €	815 €
Evitar una TVP venográfica proximal	64,1(43-125)	4019 €	7837 €	2696 €

El coste eficacia para evitar una TVP clínica no se puede obtener ya que no hay diferencias demostradas de eficacia en el metanálisis. La TVP venográfica proximal es la que más cerca puede estar de las TVP clínicas.

El coste eficacia incremental es del orden de 4019 € (coste de evitar una TVP venográfica proximal). Si realizamos el cálculo en base a coste reales adquisición Bemiparina, el coste incremental es de 4.679 € . Si consideramos 30 días de tto en ambas ramas el coste eficacia incremental 15.595 € .

Los datos anteriores se basan solo en costes de adquisición de medicamento, además habría que tener en cuenta las hemorragias adicionales graves por Fondaparinux y el coste de su tratamiento.

7.3 Impacto económico potencial en el hospital

Consumo aproximado de Hibor 3.500 UI: 40.000 jeringas /año, si todas pasaran a Arixtra 2,5 mg: 52.400 € a 566.000 € anuales

Si estimamos que en prótesis de cadera y rodilla, se intervienen 450 pacientes año a 9 días de curso de tratamiento, pasaríamos de 5.300 € a 57.307 € anuales. Si el tratamiento fuera de 30 días el coste sería de 17.660 € a 191.000 € anual.

7.4 Estimación de costes y de beneficios clínicos esperables en el hospital, durante un año

Asumiendo 450 pacientes a 9 días de tratamiento: Emplearíamos 52.000 € y conseguiríamos evitar 7 casos TV flebográficos proximales.

8.-Área de conclusiones

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

Fondaparinux es un agente antitrombótico sintético que tiene indicación aprobada en prevención del tromboembolismo en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

Se dispone de 4 ensayos clínicos publicados y de un metanálisis que lo comparan Fondaparinux con Enoxaparina ambos en duración de la profilaxis de 5-9 días.

-Eficacia.

Ha demostrado una eficacia superior a enoxaparina, en la variable intermedia de prevención de procesos tromboembólicos venográficos (NNT: 15). En eventos flebográficos proximales, produce una disminución absoluta del riesgo de 1,6 % (NNT:64).

Está por demostrar la eficacia preventiva en variables finales de relevancia clínica, como tromboembolismo clínico y mortalidad.

-Seguridad.

Fondaparinux produce un aumento de hemorragias mayores del orden de 1 % respecto a Enoxaparina (NNH: 109) principalmente mediada mediante la variable intermedia de hemorragias con índice de sangrado ≥ 2 .

La incidencia de trombopenia es similar a Enoxaparina.

Para neutralizar los efectos de sobredosis no es útil la Protamina, debe emplearse Factor VII activado.

Se desaconseja en pacientes con bajo peso, función renal alterada, tendencia hemorrágica.

-Coste.

La sustitución de la heparina actualmente empleada representaría del orden de 50.000 € 150.000 € adicionales año. El coste eficacia incremental respecto a Bemiparina en base a 9 días de tratamiento es de 972 € para evitar un evento flebotrófico. Para evitar un evento flebotrófico proximal: 4019 euros.

En resumen Fondaparinux es un fármaco que presenta algo más de eficacia pero también algo más de riesgo hemorrágico que las Heparinas fraccionadas. Para asegurar que esta posible mayor eficacia se traduzca en efectividad clínica, hay que usarlo con precaución y de forma estricta en cuanto a indicaciones, contraindicaciones y tiempo de administración (Ver anexo 1).

Por otro lado aún hay poca experiencia, tiene un coste más elevado que las heparinas fraccionadas, quedando algún aspecto importante por aclarar como es la duración de la profilaxis. En todo caso la duración máxima de la profilaxis con Fondaparinux es de 9 días.

Los pacientes con factores de riesgo (fundamentalmente pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica y pacientes de más de 65 años con obesidad o inmovilización prolongada) deben mantener la profilaxis durante 4-6 semanas y por tanto deben ser tratados con Heparinas fraccionadas.

Cuando esté indicado Fondaparinux debe emplearse siempre al menos 6 h después de la cirugía y debe evitarse su uso en los llamados "Pacientes frágiles" (Ver anexo 1).

8.2 Indicaciones y servicios aprobados.

Pendiente de estudio y aprobación

8.4 Retirada de otro fármaco.

No procede.

8.5 Programa de intercambio terapéutico.

Pendiente

9 Bibliografía:

Bauer PENTAMAKS Fondaparinux compared with Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major Knee Surgery.

N Engl J Med 2001; 345:1305-10.

Bauer. Effect of age on the benefit-risk ratio of fondaparinux thromboprophylaxis in patients undergoing major orthopedic surgery. Poster. Abstracts P283-P423. Vol 51 (4) . pS 144. April 2003.

Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, Meijers JC, Buller HR, Levi M "Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers." Circulation 2002; Nov 12; 106 (20):2550-2554.

Bounameaux. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1710-1 Lancet 2002, 359.1717-11

Eikelboom JW et al: Extended duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2001, 358:9-15

Eriksson PENTHIFRA Fondaparinux compared with Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after Hip Fracture Surgery. N Engl J Med 2001; 345:1298-304.

EMA, 2002. CPMP/115/02. Scientific discussion about Fondaparinux.

Garrido MT. Fondaparinux Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. 31/01/2003. Informe internet.

Hughes SJ. Fondaparinux requires further study before firm recommendation. Arch Intern med 2003; 163,4.

Hull Rd et al: Extended out-of-hospital Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis against Deep Venous Thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review, Low Ann Intern Med 2002; 135:858-869

Lassen EPHEBUS Postoperative Fondaparinux vs preoperative Enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective Hip-replacement Surgery: a randomised double-blind comparison. Lancet 2002; 359:1715-20.

Anon: Fondaparinux. en prévention des embolies pulmonaires: pas mieux qu'une HBMP. Prescrire 2002; 22 (232): 652-655.

Turpie AG. Am J Health Syst Pharm Setting a standard for venous thromboembolism prophylaxis 2001 Nov 1; 58 Suppl 2:S18-23.

Turpie PENTATHLON Postoperative Fondaparinux vs postoperative Enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. Lancet 2002; 359:1721-6

Turpie and cols. Fondaparinux vs Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med 2002; 162:1833-40.

Gil E Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en cirugía de cadera y rodilla.. Rev Ortoped Traumatol 2001, 2: 137-43

Clagett CP et al Fifth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. Chest 1998, 114, 5

Castells X, Vallano A. Prolongación de la profilaxis de la tromboembolia venosa tras hospitalización. Med Clin (Barc) 2002, 119: 73-4

Eriksson BI et al Influence of the duration of fondaparinux prophylaxis in preventing venous thromboembolism following hip fracture surgery. Abstract J Am Geriatr Soc 2003; 53 siup 4. S187

Anexo 1: RECOMENDACIONES y CONDICIONES DE USO DE FONDAPARINUX EN HUSD. Borrador. Propuestas pendientes de estudio y aprobación Junio 2003

Prótesis de Cadera (Cirugía programada):	Fractura de cadera	Prótesis de Rodilla (Cirugía programada):
<p>-Fondaparinux es algo más eficaz que Heparina Fraccionada pero también presenta algo más de riesgo hemorrágico.</p> <p>-Para disminuir este riesgo deben seguirse de forma estricta las recomendaciones y condiciones de uso</p>	<p>Fondaparinux no es aconsejable debido a que:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Las evidencias de mayor eficacia de Fondaparinux que las Heparinas fraccionadas son escasas en esta indicación. No hay estudios en pacientes politraumatizados. -Muchos pacientes deben iniciar profilaxis antes de la cirugía, durante el periodo que transcurre entre el ingreso y la intervención. -Se retrasa la cirugía más de 24h con relativa frecuencia, toma de aspirina o AINEs previo al ingreso, etc. 	<p>Fondaparinux no es aconsejable debido a que:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Las evidencias de mayor eficacia de Fondaparinux que las Heparinas fraccionadas son escasas en esta indicación. -Riesgo de Hemorragia mayor significativamente más frecuente. con Fondaparinux que con Heparina fraccionada en esta indicación. <p>-Pendiente revisar bien en esta indicación , sobre todo si puede darse Fondaparinux y riesgo en relación a prolongación del catéter epidural !</p>
Recomendación	Recomendación	Recomendación
<p>Prescribir Fondaparinux 2,5 mg/día</p> <p>Duración: 5-9 días. No superar los 9 días</p>	<p>Prescribir Heparina fraccionada. En nuestro hospital Bemiparina (Hibor) 3500 U/24h.</p> <p>Duración: 5-9 días</p>	<p>Heparina fraccionada. En nuestro hospital Bemiparina (Hibor) 3500 U/24h.</p> <p>Duración: 5-9 días</p>
Excepciones en los que no debe emplearse Fondaparinux	Excepto	Excepto
<p>Prescribir Heparina fraccionada, en nuestro hospital Bemiparina (Hibor) /24h en:</p> <p>-“Pacientes frágiles”:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes de Edad \geq 75 años -Pacientes de Peso <50 Kg -Pacientes con IR (Cl Cr <50 ml/ min) <p>-Pacientes con riesgo hemorrágico:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Diatésis previa. - Aspirina o AINEs. <p>-Pacientes en que se prevee mantenimiento del catéter epidural más de 4 horas post-cirugía (pendiente de revisar bien !)</p> <p>-Pacientes en que se prevee profilaxis prolongada (4 semanas), que son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes mayores de 65 años obesos. -Pacientes mayores de 65 en que se prevee deambulación bipodal aplazada. -Pacientes con antecedentes de evento tromboembólico. 		<p>Condiciones de uso:</p> <p>-En prótesis de rodilla el posible beneficio de la profilaxis prolongada es muy pequeño y no se recomienda prolongar la profilaxis fuera del hospital</p>
Condiciones de uso de Fondaparinux		
<p>-La primera dosis de Fondaparinux debe administrarse siempre al menos 6 horas después de la cirugía</p> <p>-La primera dosis de Fondaparinux debe administrarse siempre al menos 2 horas después de retirar el catéter epidural. (pendiente revisar bien)</p> <p>-Alerta: Evitar sobredosis. La sobredosis de Fondaparinux no puede ser neutralizada con Protamina</p> <p>-La duración máxima es de 9 días. Si se considera prolongar el tratamiento, se seguirá con Heparina, la primera dosis al menos 24h después de la última dosis de Fondaparinux.</p>		