

Datum
2004-05-11**Vår beteckning**
1033/2003**SÖKANDE**Sanofi-Synthelabo AB
Attn. Per Boström
Box 14142
167 14 BROMMA**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförhållningarna

BESLUT

Läkemedelsförhållningsmyndigheten beslutar att läkemedlet Arixtra 2,5 mg/ml, 10 stycken engångssprutor skall ingå i läkemedelsförhållningarna från och med den 12 maj 2004 och fastställer pris enligt följande:

Namn, styrka	Förpackning	Varunummer	AIP	AUP
Arixtra 2,5 mg/ml	10 st sprutor	006547	760,00	833,50

ANSÖKAN

Sanofi-Synthelabo AB (företaget) har ansökt om subvention och fastställande av pris för Arixtra 2,5 mg/ml, 10 stycken engångssprutor.

BAKGRUND

Venös tromboembolism (VTE) orsakar varje år mer än 1000 dödsfall och 11 000 inläggningar på sjukhus enligt SBU. Den samhällsliga kostnaden för detta uppskattades år 1999 till drygt 500 miljoner SEK.

Det finns flera metoder för att upptäcka blodproppar, bl.a. ultraljudsundersökning, datortomografi och blodprov där man mäter s.k. D-dimer (ett ämne som bildas när proteinet fibrin, som ingår i blodpropparna, bryts ner). Den bästa metoden för att upptäcka blodproppar är dock röntgen av venaerna med kontrastvätska, s.k. flebograf.

För att undvika blodpropp vid operationer av höfter och knän behandlas patienten i anslutning till operationen med t.ex. lågmolekylära hepariner, t.ex. Klexane (enoxaparin) och Fragmin (dalteparin), Dextran eller Arixtra.

Arixtra, med den aktiva substansen fondaparinux, har indikationen venös tromboembolisk sjukdom hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i de nedre extremiteterna såsom höftfrakturkirurgi samt knä- och höftledskirurgi.

Av den godkända doseringen framgår att behandlingen bör pågå under åtminstone fem till nio dagar efter operation. Erfarenhet visar att patienter som genomgår höftfrakturkirurgi löper risk för VTE under längre tid än 9 dagar efter operation. Hos dessa patienter bör förlängd profylax med Arixtra upp till ytterligare 24 dagar övervägas.

Läkemedelsförmånsnämnden beslutade den 20 december 2003 om pris och subvention för Arixtra i förpackningen två stycken förfyllda sprutor (dnr 57/2003).

I och med att förlängd profylax efter operation kan övervägas vid höftfrakturkirurgi har företaget ansökt om subvention och pris för förpackningen som innehåller tio stycken engångssprutor för fortsatt användning i den öppna vården efter operation.

UTREDNINGEN I ÄRENDET

Arixtra innehåller fondaparinux som är en syntetisk sulfaterad pentasackarid. Fondaparinux binds selektivt till antitrombin och förstärker den endogena neutraliseringen av faktor Xa. Neutraliseringen hämmar både trombinbildningen och trombositutvecklingen. I motsats till heparin och lågmolekylära hepariner binds fondaparinux inte alls till trombin. Den farmakodynamiska effekten av Arixtra kan ses som en vidareutveckling av behandlingsprincipen för de lågmolekylära heparinerna, men med den skillnaden att Arixtra ger en mer uttalad selektiv faktor Xa-hämning.

Den rekommenderade dosen för Arixtra är 2,5 mg dagligen och ges efter operationen genom subkutan injektion (under huden). Den första dosen skall ges sex timmar efter avslutad operation under förutsättning att blödningen har stoppats. Praktiskt sett är det en fördel att kunna ge Arixtra efter operation eftersom kombinationen ryggbedövning och medel mot blodpropp kan ge sällsynta, men allvarliga neurologiska skador.

Företaget har presenterat fyra pivotala studier (kallade Ephesus, Pentathlon 2000, Penthifra och Pentamaks) i vilka Arixtra har jämförts med Klexane. Totalt omfattade studierna 7 344 patienter. Primärt effektmått var venös tromboembolism (VTE) definierad som asymtomatisk eller symtomatisk djup ventrombos (DVT) och/eller lungemboli. Arixtra var signifikant bättre än Klexane i tre av studierna. Huvuddelen av det positiva utfallet bestod av distala tromboser. I två av studierna reducerades också proximala tromboser signifikant. Arixtra förebyggde cirka 50 % fler flebografiskt diagnostiserade tromboser än det lågmolekylära heparinet

Klexane. Det har emellertid inte visats att Arixtra förebygger fler kliniskt diagnostiserade tromboser.

De dominerande säkerhetsproblemen med antikoagulantibehandling är blödningsrisken. Risken för blödningar i doseringen 2,5 mg - både dödliga, mindre allvarliga och sådana som kräver en omoperation - anses vara lika stor för Arixtra som för de lågmolekylära heparinerna i de godkända doseringarna. I en av de fyra studierna (Pentamaks) var antalet blödningar signifikant större hos dem som behandlades med Arixtra.

Penthifra Plus-studien, i vilken 737 patienter ingick, är den första studie som utvärderar fyra veckors förebyggande behandling av djup ventrombos och lungemboli efter operation av höftfraktur. Det kan anses vara en viss skillnad i risken för patienten att drabbas av ventrombos när det gäller höftproteskirurgi och höftfraktur. Patienterna som drabbas av en fraktur är äldre, ofta i 80 -årsåldern, svagare och ofta traumatiserade p.g.a. den inträffade händelsen, medan höftprotespatienterna är yngre, omkring 60 år och ofta friska när de läggs in för operation. Resultaten visar att trombosrisken är mycket stor under minst fyra veckor efter höftoperation och effekten av förlängd profylax med Arixtra är mycket god. Arixtra reducerade förekomsten av venös tromboembolism signifikant jämfört med placebo från 35 % till 1,4 %. Den relativa riskreduktionen blev 95,9 %. Symtomgivande tromboembolism sågs under studietiden hos en patient (0,3 %) i Arixtragruppen att jämföra med hos 9 stycken (2,7 %) i placebogrupper. Detta är en relativ riskminskning på 88,8 %.

En viss ökad blödningsfrekvens iaktogs hos patienter som behandlades med Arixtra jämfört med placebo.

Till ansökan har företaget bifogat en hälsoekonomisk modell som beskriver kostnadseffektiviteten i förlängd profylax med Arixtra mot DVT för patienter som genomgår höftfrakturoperationer eller höftprotesoperation. Modellen ställer förlängd profylax med Arixtra dels mot förlängd profylax med Klexane, dels mot endast korttidsprofylax med Arixtra.

I sin hälsoekonomiska modell har företaget anpassat en internationell modell till svenska förhållanden. Kostnaderna för läkemedel, besök i vården, förväntad livslängd, behandling av DVT, blödningar m.m. är alla baserade på svenska uppgifter. Kostnader och effekter på VTE-relaterad vård upp till fem år efter kirurgi ingår i modellen. Symptomatisk djup ventrombos, lungembolier, återkommande VTE, post-trombotiskt syndrom, större blödningar och dödsfall ingår. Kostnadseffektiviteten för behandlingen redovisas dels på effekter de första 90 dagarna dels effekter upp till fem år efter behandlingen.

Kostnaden per vunnet levnadsår vid förlängd profylax efter höftfrakturkirurgi var i företagets basalternativ 10 534 kronor sett över 90 dagar och 791 kronor när effekter upp till fem år inkluderas.

I likhet med den tidigare ansökan om Arixtra, bygger analysen till väsentlig del på att det finns ett samband mellan flebografiskt detekterade tromboser och kliniska tromboser. Företaget har bl.a. framhållit att man med stor sannolikhet kan anta att eftersom Arixtra förhindrar fler flebografiskt upptäckta tromboser än lågmolekylärt heparin så är det troligt att också fler symptomatiskt upptäckta tromboser förhindras. Det krävs emellertid mycket stora patientpopulationer för att kunna upptäcka några sådana skillnader. I underlaget från EMEA framhålls att den kliniska betydelsen av venografiskt upptäckta DVT fyra veckor efter

höftfrakturkirurgi till stor del är okänd. Trots denna osäkerhet är det accepterat att det i en specifik klinisk situation finns ett samband mellan venografiskt upptäckta och symtomatiska DVT.

Livskvalitet och kostnader för ökad överlevnad har inte inkluderats i grundmodellen. Företaget har emellertid gjort en grov uppskattning av dessa separat. Vad gäller livskvalitet har man använt livskvalitetsvärden från en svensk studie¹. För höftfrakturpatienter antas nyttovikten vara 0,63 och för höftplastikpatienter 0,71. Kostnaden per QALY blir med dessa antaganden 1 260 kronor för höftfrakturpatienter jämfört med enbart korttidsbehandling. Om de årliga kostnaderna för ökad överlevnad, i enlighet med Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (LFNAR 2003:2) inkluderas, blir kostnaden per vunnet levnadsår 175 000 kronor för höftfrakturpatienter. Detta motsvarar en kostnad per QALY på cirka 275 000 kronor.

Läkemedelsförmånsnämnden har inhämtat upplysningar från professor David Bergqvist vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Bergqvist har framhållit bl.a. följande. Arixtra har en bättre effekt när det gäller de flebografiskt verifierade tromboserna och borde även ha en bättre effekt på de symtomatiska. Det behövs dock mycket stora studier för att visa hur stora dessa effekter är. Arixtra har ett högre blödningsindex än de lågmolekylära heparinerna men detta har liten klinisk relevans när det gäller ortopediska operationer. Någon skillnad när det gäller frekvensen övriga blödningar har man inte sett, men både Arixtra och lågmolekylära hepariner ger viss ökad blödningsfrekvens jämfört med ingen profylax. Det är en fördel att kunna påbörja profylax med Arixtra postoperativt eftersom det vid ryggbedövning finns en risk för blödningar som kan ge allvarliga neurologiska skador. I den kliniska vardagen används dock även lågmolekylära hepariner alltmer med postoperativ start.

Läkemedelsförmånsnämnden har haft överläggning med företaget. Landstingens läkemedelsförmånsgrupp har avstått från att överlägga med nämnden.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. skall ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligen mer ändamålsenliga.

Läkemedelsförmånsnämnden har tidigare beslutat om subvention och pris för Arixtra i förpackning två stycken förfyllda sprutor. Företaget har nu fått en ändrad dosering som innebär att för patienter som genomgår höftfrakturkirurgi bör förlängd profylax med Arixtra i upp till 24 dagar övervägas. Förpackningen om tio sprutor är avsedd att användas av patienten i den öppna vården vid förlängd profylax.

¹ Lundberg L. Health related Quality of Life in Sweden. Doktorsavhandling vid Uppsala Universitet 1999.

Läkemedelsförmånsnämnden har att ta ställning till om förlängd profylax med Arixtra är kostnadseffektiv vid höftfrakturkirurgi och om det därför är motiverat att låta den större förpackningen om tio förfyllda sprutor också få ingå i läkemedelsförmånerna.

PenthifraPlus- studien som företaget presenterat är den första studie som utvärderar fyra veckors förebyggande behandling av ventrombos och lungemboli efter höftfrakturkirurgi. Studien visar att förlängd profylax med Arixtra ger en betydande minskning av risken för tromboembolism vid höftfrakturkirurgi grundat på antagandet att det finns ett samband mellan flebografiskt upptäckta och symtomgivande tromboser. Incidensen minskades signifikant jämfört med placebogruppen både vad gäller flebografiskt upptäckt och symtomgivande tromboembolism.

Till ansökan har företaget bifogat en hälsoekonomisk modell som beskriver kostnadseffektiviteten i förlängd profylax med Arixtra mot DVT för patienter som genomgår höftfrakturoperationer eller höftprotesoperationer. Modellen ställer förlängd profylax med Arixtra dels mot förlängd profylax med Klexane, dels mot endast korttidsprofylax med Arixtra. Då den fastställda doseringen för Klexane – i motsats till Arixtra - inte avser långtidsprofylax för höftfrakturkirurgi är det mest korrekta alternativet att jämföra Arixtra som långtidsprofylax med korttidsbehandling med samma läkemedel. Resultaten visar på att förlängd profylax med Arixtra är effektivt för att undvika proppar jämfört med endast korttidsprofylax. Kostnaden för denna förlängda profylax är, enligt de beräkningar som gjorts, rimlig.

Läkemedelsförmånsnämnden finner mot denna bakgrund visat att långtidsprofylax med Arixtra vid höftfrakturkirurgi är kostnadseffektivt jämfört med att endast ge profylax under en kortare period. Läkemedelsförmånsnämnden anser med hänsyn härtill att förutsättningarna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att Arixtra skall ingå i läkemedelsförmånerna är uppfyllda och att det pris företaget begärt skall fastställas.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Länsrätten i Stockholms län. Överklagandet, som skall vara skriftligt, skall ställas till Länsrätten, men ges in till Läkemedelsförmånsnämnden. Nämnden måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till Länsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av f.d. generaldirektör Axel Edling, professor Olof Edhag, filosofie licentiat Ulf Persson, överläkare Rurik Löfmark, specialist i allmänmedicin Ingmarie Skoglund (skiljaktig), överläkare Gunilla Melltorp, professor Rune Dahlqvist, docent Ellen Vinge, f.d.statsråd Gertrud Sigurdsen och projektledare Christina Wahrolin. Föredragande har varit Kerstin Ranning Westin vid Läkemedelsförmånsnämnden.

Axel Edling
Ordförande

Kerstin Ranning Westin
Föredragande

Skoglund, som reserverat sig mot beslutet, anförde:

Arixtra kostar ungefär dubbelt så mycket som de lågmolekylära heparinerna Fragmin och Klexane.

I den studie som refereras jämförs Arixtra mot placebo. Eftersom förlängd profylax mot trombosor ännu inte är en allmänt accepterad indikation för de lågmolekylära heparinerna kan detta göras utan etiska invändningar.

För att få ett bättre beslutsunderlag hade det varit önskvärt med en direkt jämförelse (head-to-head) med de andra alternativen.

Det framgår inte i vårt underlag men det vore rimligt att tänka sig att det finns någon eller några studier där lågmolekylära hepariner som Fragmin och Klexane studerats avseende förlängd profylax.

I den hälsoekonomiska studien som bygger på Pentifra Plus, där Arixtra jämförs med placebo, gör man utifrån resultatet modelleringar mot Klexane. Man jämför med resultat Klexane skulle kunna ha haft - i en modellerad studie med tänkta resultat. Dessa resultat bygger på antaganden och studien har inte genomförts i verkligheten.

Man betonar att tänkt skillnad till Arixtras fördel beror på minskad förekomst av flebografiverifierade trombosor. Det är möjligt men inte säkert att detta hänger samman med en minskad förekomst av kliniskt betydelsefulla trombosor.

En hälsoekonomisk studie blir aldrig bättre än det underlag den vilar på. Jag bedömer att detta denna gång är mindre bra.

Min bedömning är att det underlag vi fått inte styrker att Arixtra är kostnadseffektivt jämfört med de alternativ som finns. Jag vill därför avslå

begäran om subvention till sökt pris.

Borås 2004-05-02

Ingmarie Skoglund