

Anticoagulants

Heparin

รูปแบบ Sterile sol

บัญชี่ ค

เงื่อนไข (ไม่วะบุ)

Enoxaparin

รูปแบบ Sterile sol 40 mg/0.4mL, 60mg/0.6mL, 80mg/0.8mL

บัญชี่ ง

เงื่อนไข

- 1) ใช้สำหรับ unstable angina pectoris, deep vein thrombosis และ pulmonary embolism
- 2) ใช้สำหรับ venous stroke และ cardioembolic stroke
- 3) ใช้ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการทำ PCI (Percutaneous Coronary Intervention)
- 4) กรณีที่มีแผนการรักษาแบบ conservative ให้ใช้ fondaparinux แทน

Fondaparinux

รูปแบบ Sterile sol 2.5mg/0.5mL

บัญชี่ ง

เงื่อนไข

acute coronary syndrome ที่มีแผนการรักษาแบบ conservative

Nadroparin

รูปแบบ Sterile sol

ไม่เลือก nadroparin ไว้ในบัญชี่ แม้ว่าจะมีการต่อรองราคาระหว่าง enoxaparin และ nadroparin แล้ว ยา nadroparin ถูกกว่า แต่ข้อบ่งใช้ของ enoxaparin มีที่ใช้ที่กว้างขวางกว่า

Tinzaparin

รูปแบบ Sterile sol

ไม่เลือก tinzaparin ไว้ในบัญชี่ เนื่องจากมีราคาแพงกว่า enoxaparin ในขณะที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน

1. กรอบแนวทางการจัดทำข้อมูลเปรียบเทียบยาในกลุ่ม anticoagulants

1.1 ยาที่มีผลการพิจารณาเดิมคือ heparin และไม่เลือก tinzaparin

คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ ทุกคณะเสนอให้ heparin อยู่ในบัญชี ค ตามเดิม และไม่เลือก tinzaparin ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยพิจารณาจาก ISafE score และประสิทธิภาพความปลอดภัย ซึ่งพบว่า tinzaparin ไม่ต่างไปจาก enoxaparin แต่ tinzaparin มีค่าใช้จ่ายสูงกว่า และด้วยเหตุดังกล่าว ฝ่ายเลขานุการฯ จึงไม่ได้สืบค้นข้อมูลของ tinzaparin เพิ่มเติมอีก

ตารางที่ 1 คะแนน ISafE ของยาในกลุ่ม anticoagulants ใน 4 ข้อบ่งใช้

Indications	ISafE score			
	Enoxaparin	Fondaparinux	Nadroparin	Tinzaparin
Acute myocardial infarction	0.80	0.69	0.46	0.22
Acute coronary syndrome	0.83	0.53	0.58	0.22
Deep vein thrombosis	0.84	0.78	0.58	0.70
Pulmonary embolism	0.80	0.71	0.50	0.72

1.2 การต่อรองราคาระหว่าง Enoxaparin และ Nadroparin (ตามข้อเสนอด้านประสาทวิทยา)

การเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรให้มีรายการยาที่ไม่ซ้ำซ้อนกัน สำหรับการพิจารณา low molecular weight heparin ระหว่าง enoxaparin และ nadroparin นอกเหนือจากข้อมูล ISafE score (ตารางที่ 1 หน้า 2) และ Micromedex (ตารางที่ 6 หน้า 12) สรุปได้ว่า nadroparin ไม่ได้มีประโยชน์หรือความปลอดภัยเหนือไปกว่า enoxaparin และเมื่อพิจารณาจาก availability ของยาแล้วพบว่า enoxaparin มียาชื่อสามัญจำหน่ายแล้ว ในขณะที่ nadroparin ไม่มียาชื่อสามัญจำหน่าย โอกาสต่อรองราคาให้ nadroparin ถูกกว่า enoxaparin จึงเป็นไปได้ยาก และราคาที่จัดซื้อได้ในปัจจุบันพบว่า enoxaparin มีราคาถูกกว่า nadroparin

1.3 ราคาและการจัดหาผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย

Enoxaparin มียาต้นแบบ (Original) ชื่อการค้า Clexane® และยาชื่อสามัญ 2 ชื่อการค้า Cutenox® และ Kalbenox® แต่จากการสอบถามจากโรงพยาบาลและฐานข้อมูลราคาของกระทรวงสาธารณสุข พบว่ามีการจัดซื้อชื่อการค้า Clexane® เป็นส่วนใหญ่มากกว่า 80% โดยเฉพาะโรงเรียนแพทย์ เช่น ศิริราช จุฬาลงกรณ์ รามาธิบดี เป็นต้น ขณะที่ชื่อการค้า Cutenox® มีจำหน่ายเฉพาะในโรงพยาบาลทั่วไปและโรงพยาบาลบางแห่ง เช่น รพ.ดำเนินสะดวก ราชบุรี รพ.หนองคาย รพ.กำแพงเพชร รพ.มะการักษ์ กาญจนบุรี เป็นต้น เหตุผลอาจมาจากหลายปัจจัยต่างๆ ได้แก่ แพทย์ไม่สั่งใช้ยา หรือ อาจเกิดจากราคาที่ไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจนเมื่อเทียบในขนาดความแรงเดียวกัน แต่เมื่อเทียบกับยา Nadroparin กับ fondaparinux ที่มีผู้นำเข้าและจำหน่ายรายเดียว และมีราคาที่สูงกว่า (ดูตารางที่ 1)

1.4 ควรคัดเลือกยา fondaparinux ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติหรือไม่ เมื่อเทียบกับ enoxaparin

เมื่อพิจารณาจากข้อบ่งใช้หลัก คือ acute coronary syndrome^(1, 2) และ thrombosis^(3, 4) พบว่า fondaparinux มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่า enoxaparin และเมื่อพิจารณาความคุ้มค่าจากข้อมูลในต่างประเทศแล้ว

fondaparinux มีโอกาสสูงมากที่จะคุ้มค่างกว่า enoxaparin ในข้อบ่งใช้ acute coronary syndrome เพราะมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่า ในขณะที่ป้องกันเหตุการณ์หัวใจและหลอดเลือดได้ไม่ด้อยไปกว่า enoxaparin โดยผลข้างเคียงเรื่องเลือดออกน้อยกว่า^(9, 11) ส่วนข้อบ่งใช้ที่เกี่ยวข้องกับ thrombosis (เช่น deep vein thrombosis) ในต่างประเทศพบว่า fondaparinux คุ้มค่างมากกว่า enoxaparin เพราะแม้จะมีค่าใช้จ่ายด้านยามากกว่า แต่ก็ป้องกันเหตุการณ์หัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่า และมีผลข้างเคียงเรื่องเลือดออกน้อยกว่า^(5-8, 10, 12, 13) อย่างไรก็ตาม การแปลผลในสถานการณ์ของประเทศไทยต้องพิจารณาอย่างรอบคอบเนื่องจากต้นทุนของไทยต่างกับต่างประเทศ โดยทั่วไปไม่สามารถสรุปได้ว่าคุ้มค่างกว่ากัน และในปัจจุบันยา enoxaparin มียา generic จำหน่ายซึ่งมีราคาถูกกว่า fondaparinux ซึ่งเป็นยาต้นแบบ แต่ความนิยมในการใช้ยา original ของยาทั้งสองชนิดมีสูงกว่ายา generic (enoxaparin) จึงมีเงื่อนไขเพิ่มเติมในบริบทประเทศไทย

1.5 แนวทางการพิจารณาข้อมูลและหลักฐานสนับสนุน

ฝ่ายเลขานุการฯ ได้สืบค้นข้อมูลของ fondaparinux และ enoxaparin เพื่อประกอบการพิจารณา การสืบค้นในเบื้องต้นพบว่า ข้อมูลหลักฐานสนับสนุนที่เกี่ยวข้องกับยาทั้งสองมีจำนวนมากและมีความหลากหลายของข้อบ่งใช้ เพื่อให้การสรุปข้อมูลเป็นไปได้อย่างครอบคลุมมากที่สุด ฝ่ายเลขานุการฯ จึงใช้ Health Technology Assessment (HTA) ในการรวบรวมประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาหรือเทคโนโลยีที่สนใจ รวมทั้งได้ศึกษาที่คุณค่า (value) ของยาหรือเทคโนโลยีนั้นๆ เพื่อให้สามารถตัดสินใจในเชิงบริหารได้ ในขณะที่ข้อมูลจากแนวเวชปฏิบัตินั้นเหมาะสมกับการตัดสินใจของแพทย์และผู้ป่วย ส่วนข้อมูลการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกในเบื้องต้นเหมาะสมกับการพิจารณาเพื่อขึ้นทะเบียนยา

1.6 บทบาทของ enoxaparin ใน Percutaneous Coronary Intervention

กรณี Percutaneous Coronary Intervention (PCI) แม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบโดยตรงระหว่าง fondaparinux และ enoxaparin แต่ข้อมูลที่ ACC/AHA ได้สรุปการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบกับ heparin กับยาทั้งสองนั้น พบว่า enoxaparin มีความเสี่ยงต่อการตายหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดน้อยกว่า heparin (PCI postlysis ใน ExTRACT-TIMI 25) ในขณะที่การเกิดเลือดออกอย่างรุนแรงมีความเสี่ยงไม่ต่างกัน ส่วน fondaparinux มีความเสี่ยงต่อการตายหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดรวมทั้งความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกรุนแรงนั้นมีแนวโน้มมากกว่า heparin แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (primary PCI ใน OASIS-6)⁽¹⁴⁾

ตารางที่ 2: เปรียบเทียบ fondaparinux, heparin และ enoxaparin ในกรณี percutaneous coronary intervention

Comparison	Clinical trials	Fondaparinux	Heparin	Enoxaparin	Risk; 95%CI
Death/MI	ExTRACT-TIMI 25 @ day 30	-	13.8%	10.7%	RR 0.77; 0.66 – 0.90
	OASIS-6 @ day 30	6.1%	5.1%	-	HR 1.20; 0.91 – 1.57
Severe haemorrhage	ExTRACT-TIMI 25 @ day 30	-	1.6%	1.4%	RR 0.87; 0.55 – 1.39
	OASIS-6 @ day 9	2.2%	1.7%	-	HR 1.30; 0.81 – 2.08

2. ข้อมูลโดยสรุป (ภาพรวมทุกข้อบ่งใช้)

ยากลุ่ม anticoagulants มีกลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้งไม่ให้เลือดเกิดการแข็งตัว จึงมีบทบาทในการป้องกันและรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือดที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด เช่น ลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น heparin, enoxaparin, fondaparinux เป็นต้น สำหรับยา fondaparinux เป็นยาที่เสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งเปรียบเทียบกับ enoxaparin ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติอยู่แล้ว ข้อมูลต่อไปนี้จะมุ่งเน้นการเปรียบเทียบระหว่าง enoxaparin และ fondaparinux

ข้อมูลจากการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง enoxaparin และ fondaparinux จากรายงานการศึกษาที่ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ในข้อบ่งใช้ที่เกี่ยวข้องกับ acute coronary syndrome (non-ST elevation)^(1, 2) ลิ้มเลือดอุดตันที่ขา หรือการให้ยาเพื่อป้องกันลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด (เช่น กระดูกสะโพก ผ่าตัดเปลี่ยนเข่า ผ่าตัดเปลี่ยนสะโพก)^(3, 4) พบว่า fondaparinux มีประสิทธิภาพมากกว่าหรือไม่ด้อยไปกว่า enoxaparin ในแง่ของการป้องกันการเกิดลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ หรือการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการเกิดลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ ในขณะที่ผลข้างเคียงสำคัญคือการเกิดเลือดออก (major bleeding) พบว่าความเสี่ยงในผู้ที่ได้รับ fondaparinux น้อยกว่าหรือไม่ต่างกับ enoxaparin

สำหรับข้อมูลด้านความคุ้มค่า รายงานหลายฉบับในต่างประเทศให้ผลลัพธ์ที่สอดคล้องกัน คือ fondaparinux มีความคุ้มค่ามากกว่า enoxaparin ในข้อบ่งใช้ข้างต้น ด้วยเหตุผลคือประสิทธิภาพของ fondaparinux ไม่น้อยไปกว่า enoxaparin แต่มีค่าใช้จ่ายที่ถูกกว่า⁽⁵⁻¹³⁾ และแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาลักษณะดังกล่าวในประเทศไทย แต่ค่าใช้จ่ายต่อวันในการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (non-ST elevation) กรณีให้ยา fondaparinux ก็ต่ำกว่า enoxaparin อย่างไรก็ตาม การแปลผลในสถานการณ์ของประเทศไทยต้องพิจารณาอย่างรอบคอบเนื่องจากต้นทุนของไทยต่างกับต่างประเทศ โดยทั่วไปไม่สามารถสรุปได้ว่าคุ้มค่ากว่ากัน และในปัจจุบันยา enoxaparin มียา generic จำหน่ายซึ่งมีราคาถูกกว่า fondaparinux ซึ่งเป็นยาต้นแบบ จึงมีเงื่อนไขเพิ่มเติมในบริบทประเทศไทย

กรณี Percutaneous Coronary Intervention แม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบโดยตรงระหว่าง fondaparinux และ enoxaparin แต่ข้อมูลที่ ACC/AHA ได้สรุปการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบกับ heparin กับยาทั้งสองนั้น พบว่า enoxaparin มีความเสี่ยงต่อการตายหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดน้อยกว่า heparin (PCI postlysis ใน ExTRACT-TIMI 25) ในขณะที่การเกิดเลือดออกอย่างรุนแรงมีความเสี่ยงไม่ต่างกัน ส่วน fondaparinux มีความเสี่ยงต่อการตายหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดรวมทั้งความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกอย่างรุนแรงนั้น มีแนวโน้มมากกว่า heparin แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (primary PCI ใน OASIS-6)⁽¹⁴⁾

สำหรับบัญชียาในต่างประเทศ เช่น ออสเตรเลีย⁽¹⁵⁾ สหราชอาณาจักร⁽¹⁶⁾ และสกอตแลนด์⁽¹⁷⁾ ต่างมี fondaparinux ในข้อบ่งใช้ดังกล่าว อย่างไรก็ตาม เฉพาะสกอตแลนด์เลือก dalteparin ไว้ในบัญชียาแทน enoxaparin ส่วนองค์การอนามัยโลกเลือกเฉพาะ heparin ไว้ในบัญชียา ด้วยเหตุผลคือไม่ต้องมีค่าใช้จ่ายในการติดตาม factor X activity และมีค่าครึ่งชีวิตสั้น ทำให้จัดการด้านความปลอดภัยได้ง่ายกว่า low molecular weight heparin^(18, 19)

ตารางที่ 3: เปรียบเทียบราคายา anticoagulants ชนิดฉีด

ชื่อยา	รูปแบบยา	ปริมาณนำเข้าปี 2553	ราคายา เสนอ	ราคายาเฉลี่ย (มค.-มีย. 2554)	Cost/course
fondaparinux	Prefilled syringe 2.5 mg/0.5 mL	30,600	320.00	417.30	<u>Acute myocardial infarction</u> 2.5mg once daily = 417.30 ฿/day <u>Deep venous thrombosis</u> 7.5 mg once daily for 50 – 100 kg patient = 1,251.90
Enoxaparin	Prefilled syringe 40mg/0.4 mL	386,270 (original) 23,800 (generic)	200.09	201.34 (original) 199.40 (Cutenox)	<u>Acute myocardial infarction,</u> <u>Deep venous thrombosis</u> 1mg/kg in 60kg-patient q 12 hr 229.18฿/syr * 2syr/day = 458.36
	Prefilled syringe 60mg/0.6 mL	966,780 (Clexane) 84,910 (Cutenox)	241.82	241.69 (Original) 229.18 (Cutenox)	
Nadroparin (Fraxiparine®)	Prefilled syringe 2,850 anti-Xa iu /0.3 ml	8,000	150.00	228.62	
	Prefilled syringe 3,800 anti-Xa iu /0.4 ml	4,600	-	ไม่มีข้อมูลจากฐานราคาของกระทรวงสาธารณสุข	
	Prefilled syringe 5,700 anti-Xa iu /0.6 ml	ปี 53 ไม่มีนำเข้า ปี 52 นำเข้า 15,000	-	381.67	

ข้อมูลด้านวิชาการโดยละเอียด ตั้งแต่หน้า 8 เป็นต้นไป

มติคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 1/2555 วันที่ 10 มกราคม 2555

- 1) enoxaparin ปรับจากบัญชี ก เป็นบัญชี ค เนื่องจากเป็นยาที่ใช้มานาน และแพทยอายุรศาสตร์สามารถใช้ได้ และเพิ่มเงื่อนไขเป็น 3 ข้อดังนี้
 - ใช้สำหรับ unstable angina pectoris, deep vein thrombosis และ pulmonary embolism
 - ใช้สำหรับ venous stroke และ cardioembolic stroke
 - ใช้ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการทำ PCI (Percutaneous Coronary Intervention)
- 2) Fondaparinux ไม่คัดเลือกไว้ในบัญชี เนื่องจาก (1) มียาในบัญชียาหลักฯ ที่มีข้อบ่งใช้ที่ครอบคลุมกว่าใช้ได้ อยู่แล้ว (2) แม้ว่าจะมีรายงานการศึกษาความเสี่ยงการเกิดเลือดออกของ fondaparinux น้อยกว่า enoxaparin แต่ไม่ต่างกันมากนัก
- 3) Nadroparin ไม่คัดเลือกไว้ในบัญชี เนื่องจาก แม้ว่าจะมีการต่อรองราคาระหว่างยา enoxaparin และ nadroparin แล้ว ยา nadroparin ถูกกว่า แต่ก็ไม่คัดเลือก nadroparin เข้าบัญชี เนื่องจากข้อบ่งใช้ของยา enoxaparin มีที่กว้างขวางกว่า
- 4) Tinzaparin ไม่คัดเลือกไว้ในบัญชี เนื่องจากมีราคาแพงกว่า enoxaparin ในขณะที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน

3. ข้อมูลโดยสรุป (เฉพาะข้อบ่งใช้ acute coronary syndrome: ACS)

จากมติคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 1/2555 (10 มกราคม 2555) ที่มีมติไม่เลือก fondaparinux อย่างไรก็ตาม คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาสาโรคหัวใจและหลอดเลือด ให้ความเห็นว่า ในข้อบ่งใช้ acute coronary syndrome (ACS) ยา fondaparinux มีประโยชน์เหนือกว่า enoxaparin และหากมีการต่อราคาขายทั้งสองรายการแล้ว อาจเป็นประโยชน์ในการพิจารณาคัดเลือกยาต่อไป

ข้อมูลดังต่อไปนี้ จึงมุ่งเน้นการเปรียบเทียบ fondaparinux และ enoxaparin ในข้อบ่งใช้ ACS

1) สภาพปัญหาของ acute coronary syndromes (ACS)⁽²⁰⁾

ข้อมูลจากการลงทะเบียน Thai ACS เป็นเวลา 3 ปี มีผู้ป่วย acute coronary syndrome 9,373 คน ในจำนวนนี้แบ่งเป็น

- Unstable angina 1,989 คน ทำ revascularization PCI 382 คน (19.2%)
- ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) 3,836 คน ทำ primary PCI 853 คน (22.2%) และ rescued PCI 128 คน (3.3%)
- Non-ST segment elevation acute myocardial infarction (NSTEMI) 3,548 คน ทำ revascularization PCI 701 คน (19.8%)

2) ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ fondaparinux เทียบกับ enoxaparin ใน acute coronary syndrome

ใน acute coronary syndromes ยา fondaparinux มีประสิทธิผลในการป้องกัน all-cause mortality ที่ 90-180 ดีกว่า enoxaparin และเกิดเลือดออกน้อยกว่า enoxaparin

ตารางที่ 4: เปรียบเทียบ fondaparinux และ enoxaparin ใน acute coronary syndrome

Conditions	Comparisons	P value	Risk ratio	95% confidence interval
Acute coronary syndromes (Brito, et al., 2011) ⁽¹⁾	All-cause mortality @ day 90 – 180	.012	0.89	0.81 – 0.97
	Bleeding, major @ day 30	< .00001	0.63	0.55 – 0.73
	Bleeding, minor @ day 30	< .00001	0.34	0.28 – 0.43

3) ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

3.1 การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศ

Latour-Perez, et al., 2009⁽⁹⁾

ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เปรียบเทียบระหว่าง fondaparinux และ enoxaparin ในผู้ป่วย non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) โดยให้ร่วมกับการรักษาด้วย triple antiplatelet therapy และ early (non-urgent) invasive strategy ผลการศึกษาพบว่า fondaparinux ลดการเกิดเลือดออกชนิด major และลดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจ เพิ่มการรอดชีวิตและปีสุขภาวะ (QALYs) เล็กน้อย รวมทั้งลดค่าใช้จ่ายลงไปเล็กน้อย ผลดังกล่าวจึงทำให้ fondaparinux มีค่าเป็น dominant โดย Monte Carlo simulation แสดงให้เห็นว่ามีความน่าจะเป็นที่จะประหยัดค่าใช้จ่าย (cost-saving) กว่า enoxaparin ถึง 99.9%

Results: In the base-case analysis (65 years, Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] score 4), the use of fondaparinux was associated with a significant reduction in major bleeding, a slight reduction in adverse cardiac events, and minor improvements in survival and QALYs, together with a small reduction in costs. The dominance of fondaparinux over enoxaparin remained unchanged in the univariate sensitivity analyses. According to Monte Carlo simulation, fondaparinux was cost saving in 99.9% of cases.

Sculpher, et al., 2009⁽¹¹⁾

ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เปรียบเทียบระหว่าง fondaparinux และ enoxaparin ในผู้ป่วย non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) จาก OASIS-5 trial ผลการศึกษาพบว่า fondaparinux ช่วยประหยัดค่าใช้จ่าย \$547 ใน 180 วัน และเมื่อ extrapolate ระยะเวลาออกไป พบว่า fondaparinux ยังเป็นทางเลือกที่มีค่า dominant โดยมีค่าใช้จ่ายต่ำกว่าในขณะที่ประสิทธิผลดีกว่า

Results: The 180-day cost analysis indicates that fondaparinux would generate a cost saving of \$547 per patient (95% CI \$207-\$924). Sensitivity analysis suggested that savings could vary between \$494 and \$733. When 180-day cost and clinical results were extrapolated to long-term cost-effectiveness, fondaparinux was dominant (less costly and more effective in terms of quality-adjusted life-years) under most scenarios.

3.2 เปรียบเทียบราคาขายและค่าใช้จ่ายในประเทศไทย

จากราคาขายที่เสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติของ fondaparinux เทียบกับ enoxaparin พบว่า ในกรณี acute coronary syndromes ค่าใช้จ่ายต่อวันของการใช้ fondaparinux ถูกกว่า enoxaparin

ตารางที่ 5: เปรียบเทียบราคาขาย anticoagulants ชนิดฉีด

ชื่อยา	รูปแบบยา	ปริมาณนำเข้าปี 2553	ราคาขายเสนอ ¹	ราคาขายเฉลี่ย (มค.-มีย. 2554)	Cost/course
Fondaparinux	Prefilled syringe 2.5 mg/0.5 mL	30,600	208.65	417.30	Acute myocardial infarction 2.5mg once daily = 208.65 ฿/day
Enoxaparin	Prefilled syringe 40mg/0.4 mL	386,270 (original) 23,800 (generic)	200.09	201.34 (original) 199.40 (Cutenox)	Acute myocardial infarction, 1mg/kg in 60kg-patient q 12 hr 229.18฿/syr * 2syr/day = 458.36
	Prefilled syringe 60mg/0.6 mL	966,780 (Clexane) 84,910 (Cutenox)	241.82	241.69 (Original) 229.18 (Cutenox)	

มติคณะกรรมการพัฒนาระบบยาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 5/2555 วันที่ 29 พฤษภาคม 2555

- 1) คัดเลือกยา Fondaparinux รูปแบบ sterile sol (2.5mg/0.5mL) ไว้ในบัญชี ง **เงื่อนไข** acute coronary syndrome ที่มีแผนการรักษาแบบ conservative
- 2) ให้เพิ่มเติมเงื่อนไขข้อ 4 สำหรับยา enoxaparin ดังนี้ “4. กรณีที่มีแผนการรักษาแบบ conservative ให้ใช้ fondaparinux แทน” เนื่องจากมีความคุ้มค่ามากกว่า

¹ ราคาขายเสนอภายใต้คณะทำงานต่อรองราคาขายฯ (passive negotiation) วันที่ 16 เมษายน 2555

4. รายละเอียดข้อมูลด้านวิชาการ

4.1 ข้อบ่งใช้ของยากลุ่ม anticoagulants ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

Fondaparinux

เพื่อป้องกันภาวะการอุดตันของหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolic Events (VTE) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่ทางออร์โทพีดิกส์ในช่วงขาส่วนล่าง (lower limbs) เช่น

- การผ่าตัดข้อสะโพกหัก รวมถึงการให้ป้องกันต่อเนื่องหลังผ่าตัด
- การผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า
- การผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก

เพื่อป้องกันภาวะการอุดตันของหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolic Events (VTE) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดบริเวณช่องท้องที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดดำ

เพื่อป้องกันภาวะการอุดตันของหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolic Events (VTE) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะอุดตันของหลอดเลือดดำเนื่องจากคลื่นไหวได้อย่างจำกัดในระหว่างเจ็บป่วย

การรักษาภาวะหลอดเลือดดำอุดตันแบบเฉียบพลัน (Acute Deep Vein Thrombosis (DVT))

การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันแบบเฉียบพลันในหลอดเลือดช่องปอด (Pulmonary Embolism (PE))

Enoxaparin

ยาฉีดขนาด 20 และ 40 มก.

1. ใช้ป้องกันการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำโดยเฉพาะในการผ่าตัดทางศัลยกรรมกระดูกและในผู้ป่วยอายุรกรรมที่ไม่สามารถกลืนได้เนื่องจากภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลัน ซึ่งรวมถึงภาวะหัวใจล้มเหลว การหายใจล้มเหลว การติดเชื้อรุนแรงและโรคเกี่ยวกับข้อ
2. ใช้ป้องกันการลิ่มเลือดในเลือดที่ไหลเวียนนอกร่างกาย (Extra-Corporeal Circulation) ระหว่างการทำ Hemodialysis

ยาฉีดขนาด 60, 80, 90, 100, 120 และ 150 มก.

1. ใช้รักษาภาวะหลอดเลือดดำตีบตัน (อักเสบ) ที่มีหรือไม่มีภาวะหลอดเลือดในปอดอุดตันร่วม
2. ใช้รักษา unstable angina และภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial Infarction) แบบ non-Q-wave ในระยะเฉียบพลัน โดยใช้ร่วมกับยา aspirin

Tinzaparin

ใช้รักษาอาการลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (deep – vein thrombosis)

ใช้ป้องกันอาการลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทั่วไป และการผ่าตัดเกี่ยวกับกระดูก

ใช้ป้องกันการแข็งตัวของเลือดในสาย IV ขณะทำการถ่ายทอด (extracorporeal circulation) และการล้างไตด้วยเครื่อง (haemodialysis)

Nadroparin

9,500 IU anti-Xa

- * ใช้ในการป้องกัน Thromboembolic disorders โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับศัลยกรรมทั่วไปหรือศัลยกรรมออร์โธปิดิค
- ใช้ในการรักษา Thromboembolic disorders
- ใช้รักษา Unstable angina และ non-Q wave myocardial infarction ในระยะเฉียบพลันโดยใช้ร่วมกับ aspirin
- ใช้ในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (Haemodialysis)

19,000 IU anti-Xa

ใช้ในการรักษา Deep vein thrombosis

47,500 IU anti-Xa

1. ใช้ในการป้องกันรักษา Venous thromboembolic disease ของการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงปานกลางหรือความเสี่ยงสูง
2. ใช้ในการรักษา constituted deep vein thrombosis
3. ใช้รักษา unstable angina และ non-Q wave myocardial infarction ในระยะเฉียบพลันโดยใช้ร่วมกับ aspirin
4. ใช้ในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดใน extracorporeal circuit ในระหว่างการล้างไต

4.2 ข้อมูลจากรายการยาในต่างประเทศ

4.2.1 ข้อมูลจาก WHO Model Formulary 2008⁽²¹⁾

ไม่พบข้อมูลของ enoxaparin และ fondaparinux อย่างไรก็ตาม พบข้อมูลที่กล่าวถึง LMWH ว่าออกฤทธิ์นานกว่า heparin แต่ heparin มีความเหมาะสมกว่าในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อเลือดออก เพราะหยุดฤทธิ์ยาได้อย่างรวดเร็วเมื่อหยุดการให้ยา

Heparin sodium is a parenteral anticoagulant that initiates anticoagulation rapidly but has a short duration of action. The low molecular weight heparins have a longer duration of action. For patients at high risk of bleeding, heparin sodium is more suitable than the low molecular weight heparins because its effect can be terminated rapidly by stopping the infusion.

4.2.2 ข้อมูลจาก WHO Model Lists 2011 (unedited version)⁽¹⁹⁾

ไม่พบข้อมูลของ enoxaparin และ fondaparinux อย่างไรก็ตาม พบข้อมูลที่กล่าวถึง LMWH ว่า ยังไม่เลือก LMWH ไว้ในบัญชียาจำเป็น เนื่องจาก LMWH ยังไม่ได้รับอนุมัติการใช้ในเด็ก และคณะกรรมการเห็นว่าข้อมูลด้านประสิทธิภาพยังไม่เพียงพอว่าจะดีกว่า heparin หรือไม่ และความปลอดภัยไม่ได้เหนือไปกว่า heparin อีกทั้งการใช้ LMWH ยังต้อง anti Xa เพิ่มเติม ซึ่งโดยรวมทำให้ค่าใช้จ่ายสูงกว่าการใช้ heparin อย่างไรก็ตาม คณะกรรมการเห็นว่า อาจพิจารณา LMWH สำหรับใช้ในผู้ใหญ่แทน

The Committee reviewed the evidence available for unfractionated heparin, low molecular weight heparin (LMWH), acenocoumarol and warfarin.

The evidence of effectiveness and safety included 20 studies in children but only 4 RCTs. Studies included 10 to 366 individuals, aged from birth to more than 19 years in prevention or treatment of arterial or venous thromboembolic events. Doses varied from 10 U/kg.hr to 500 U/kg per day, with or without loading doses. One RCT concluded that heparin was more effective than placebo in preventing 'cool pulseless extremities in cardiac angiography (73). A RCTs showed that individualised doses were more effective than standard doses in preventing blood loss and the need for transfusion (74). A RCTc compared unfractionated heparin, low molecular weight heparin and vitamin K antagonists (vitKA) in children

and reported a 12.5% rate of major bleeding in the UF heparin/vitKA arm compared to 5.65% in the LMWH group (75). During cardiopulmonary bypass, children receiving more heparin when titration was individualized (76).

LMWHs are currently not authorized for use in children by stringent authorities. Eight publications were identified on the use of LMWH in children, including 2 RCTs using reviparin. Studies included populations ranging from 24 to 186 children aged 0 to 18 years. Doses could not be compared as they were expressed in units, or mg/kg. Dose response was less predictable in children than in adults. A RCT compared unfractionated Heparin and VitKA with LMWH in 76 children with venous thromboembolism. At 3 months, there were less recurrent VTE or death in the LMWH treated group and less major bleeds (75). The second trial in children receiving central venous lines was terminated prematurely due to slow accrual and was underpowered. No significant difference in central venous line-related thrombosis between LMWH and placebo. One patient had a major bleed and there were two deaths in the standard care group (79). The Committee concluded that effectiveness of LMWH in children is insufficiently demonstrated, and the risks seem comparable to unfractionated heparin and vitKA. In addition the Committee considered that LMWH requires monitoring by anti Xa assays, which is costly. They are more expensive than unfractionated heparin and the monitoring is also more expensive. The Committee recommended not to include LMWH in the EMLc.

The Committee invited an application for the inclusion of LMWH or alternatives in adults.

4.2.3 ข้อมูลจาก Australian Pharmaceutical Benefit Scheme 2011, Oct⁽¹⁵⁾

Enoxaparin มีทั้งส่วนที่ไม่มีฮีโมโกลิน และส่วนที่มีฮีโมโกลิน (Restricted benefit: haemodialysis)

Fondaparinux ให้เบิกจ่ายอย่างมีฮีโมโกลิน และต้องขออนุมัติการใช้ยา ในข้อบ่งใช้ เพื่อป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่จะผ่าตัดสะโพก (major) และผู้ป่วยที่จะเปลี่ยนเข่า

FONDAPARINUX SODIUM

Authority required (STREAMLINED)

2005

Prevention of venous thromboembolic events in patients undergoing major hip surgery;

2006

Prevention of venous thromboembolic events in patients undergoing total knee replacement.

Note

No applications for increased maximum quantities and/or repeats will be authorised.

Note

Shared Care Model:

For prescribing by nurse practitioners where care of a patient is shared between a nurse practitioner and medical practitioner in a formalized arrangement with an agreed management plan. Further information can be found in the Explanatory Notes for Nurse Practitioners.

4.2.4 ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary 2011⁽¹⁷⁾

ไม่พบข้อมูล enoxaparin แต่ LJF 2011 เลือกลง dalteparin ไว้ในบัญชียาแทน

พบข้อมูลของ fondaparinux ว่า ในกรณีรักษา unstable angina และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดไม่ว่าจะเป็นชนิด non-ST หรือ ST elevation แนะนำให้ใช้ fondaparinux เป็นยาตัวแรกในการรักษา

ส่วนการป้องกันหลอดเลือดอุดตันที่ขา และการรักษาหลอดเลือดอุดตันที่ขาหรือปอด แนะนำให้ใช้ dalteparin เป็นยาตัวแรก ยาที่เป็นลำดับถัดมาคือ unfractionated heparin

Prophylaxis of DVT

First choice: dalteparin

Second choice: unfractionated heparin where immediate

effect is needed or reversibility is required or in patients with CrCl < 30 ml/min

Unstable angina, non-ST and ST segment elevation myocardial infarction

First choice: fondaparinux

Treatment of DVT and PE

First choice: dalteparin

Second choice: unfractionated heparin where immediate effect is needed or reversibility is required or in patients with CrCl < 30ml/min

4.2.5 ข้อมูลจาก British National Formulary 62⁽²²⁾

Fondaparinux เป็นสารสังเคราะห์ pentasaccharide ซึ่งยับยั้ง factor Xa มีข้อบ่งใช้ใน

- การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยซึ่งเคลื่อนที่ไม่ได้ ผู้ป่วยที่ผ่าตัดกระดูกสะโพกหรือขา หรือช่องท้อง
- การรักษาลิ่มเลือดอุดตันที่ขา superficial-vein thrombosis ลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด
- ใช้ในการรักษา unstable angina หรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดไม่ว่าจะเป็นชนิด non-ST หรือ ST elevation

ผลข้างเคียงของ fondaparinux ที่พบบ่อยได้แก่ เลือดออก เพอร์พิวรา เลือดจาง รองลงมาเป็น ไม่สบายท้อง บวม ตับบกพร่อง เจ็บหน้าอก หายใจลำบาก เกร็ดเลือดต่ำ เกร็ดเลือดเกิน ผื่น คัน ส่วนที่พบน้อยได้แก่ ความดันเลือดต่ำ หน้าแดง ไอ บานหมีน เวียนศีรษะ วิดกกังวล ง่วงซึม สับสน ปวดศีรษะ โฟแทสซีมในเลือดต่ำ บิลิรูบินในเลือดสูง ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีด รวมถึงที่มีรายงาน ได้แก่ หัวใจห้องบนแฉ่วระรัว หัวใจเต้นเร็ว มีไข้

Low Molecular Weight Heparins (LMWH เช่น bemiparin, dalteparin, enoxaparin และ tinzaparin) มักมีข้อดีที่เหนือกว่า heparin (unfractionated) ในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ เพราะมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ heparin แต่มีความเสี่ยงต่อเกร็ดเลือดต่ำน้อยกว่า ในวิธีการให้ยามาตรฐานไม่จำเป็นต้องติดตามการใช้ยา สำหรับระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ LMWH นั้นนานกว่า heparin และในบางข้อบ่งใช้ สามารถฉีดยาได้หนึ่งเพียงวันละครั้งได้ ซึ่งสะดวกมากขึ้น

นอกจากนี้ LMWH ยังใช้ในการรักษาลิ่มเลือดอุดตันที่ขา ลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด unstable coronary artery disease และในใช้ป้องกันเลือดแข็งตัวใน extracorporeal circuits

ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) นั้น รวมทั้งลิ่มเลือดอุดตันที่ขาและลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด โดยลิ่มเลือดเกิดขึ้นในหลอดเลือดดำ

การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล ควรได้รับการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ได้แก่ ความสามารถในการเคลื่อนที่ อ้วน มีโรครุนแรง มีประวัติลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ เกร็ดเลือดผิดปกติ หรืออายุมากกว่า 60 ปี ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (เช่น acute stroke เกร็ดเลือดต่ำ มีเลือดออกผิดปกติ) ควรได้รับการป้องกันเมื่อประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยง โดย NICE guideline ได้ระบุถึงปัจจัยเสี่ยง และให้คำแนะนำในการป้องกันไว้

ผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษาผ่าตัดกระดูก ซึ่งพิจารณาแล้วว่ามีความเสี่ยงต่อลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ควรได้รับยาป้องกัน โดยยาที่เป็นตัวเลือกในการป้องกันขึ้นอยู่กับประเภทของการผ่าตัด ความเหมาะสมกับผู้ป่วย และนโยบายของแต่ละแห่ง โดย LMWH นั้นเหมาะสมกับการผ่าตัดทั่วไปและการผ่าตัดกระดูก ส่วน heparin เหมาะกับผู้ป่วยที่มีไตบกพร่อง และ fondaparinux เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษาผ่าตัดเปลี่ยนสะโพกหรือเข่า การผ่าตัดกระดูกสะโพกที่แตก ผ่าตัดกระเพาะและลำไส้เล็ก bariatric หรือ day surgery procedures ส่วนยาต้านปรอทเช่น

dabigatran etexilate และ rivaroxaban มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันหลังจากผ่าตัดเปลี่ยนสะโพกหรือเข่าแล้ว

Fondaparinux

Fondaparinux sodium is a synthetic pentasaccharide that inhibits activated factor X.

Indications

prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients immobilised because of acute illness, and patients undergoing major orthopaedic surgery of the hip or leg, or abdominal surgery; treatment of deep-vein thrombosis, superficial-vein thrombosis, and pulmonary embolism; treatment of unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction; treatment of ST-segment elevation myocardial infarction

Side-effects

bleeding, purpura, anaemia; *less commonly* gastro-intestinal disturbances, oedema, hepatic impairment, chest pain, dyspnoea, thrombocytopenia, thrombocythaemia, rash, pruritus; *rarely* hypotension, flushing, cough, vertigo, dizziness, anxiety, drowsiness, confusion, headache, hypokalaemia, hyperbilirubinaemia, injection-site reactions; also reported atrial fibrillation, tachycardia, and pyrexia

Low molecular weight heparins

Low molecular weight heparins (bemiparin, dalteparin, enoxaparin, and tinzaparin) are usually preferred over unfractionated heparin in the *prevention* of venous thromboembolism because they are as effective and they have a lower risk of heparin-induced thrombocytopenia; see [Prophylaxis of Venous Thromboembolism](#). The standard prophylactic regimen does not require monitoring. The duration of action of low molecular weight heparins is longer than that of unfractionated heparin and *once-daily subcutaneous* administration is possible for some indications, making them convenient to use.

Low molecular weight heparins are also used in the *treatment* of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism (see also [Treatment](#), above), myocardial infarction ([section 2.10.1](#)), unstable coronary artery disease ([section 2.10.1](#)) and for the prevention of clotting in extracorporeal circuits.

Venous thromboembolism

Venous thromboembolism includes deep-vein thrombosis and pulmonary embolism, and occurs as a result of thrombus formation in a vein.

Prophylaxis of venous thromboembolism

All patients admitted to hospital should undergo a risk assessment for venous thromboembolism on admission. Patients considered to be at high risk include those anticipated to have a substantial reduction in mobility, those with obesity, malignant disease, history of venous thromboembolism, thrombophilic disorder, or patients over 60 years. Patients with risk factors for bleeding (e.g. acute stroke, thrombocytopenia, acquired or untreated inherited bleeding disorders) should only receive pharmacological prophylaxis when the risk of bleeding does not outweigh the risk of venous thromboembolism. A NICE Guideline⁴⁴ provides a full list of risk factors, and gives recommendations for prophylaxis. A venous thromboembolism risk assessment checklist is also available from the Department of Health

... Patients undergoing general or orthopaedic surgery, who are considered to be at high risk of venous thromboembolism (see above), should be offered pharmacological prophylaxis. Choice of prophylaxis will depend on the type of surgery, suitability for the patient, and local policy. A low molecular weight heparin is suitable in all types of general and orthopaedic surgery; unfractionated heparin is preferred for patients in renal failure. Fondaparinux is an option for patients undergoing hip or knee replacement surgery, hip fracture surgery, gastro-intestinal, bariatric, or day surgery procedures. The oral anticoagulants dabigatran etexilate and rivaroxaban are indicated for thromboprophylaxis following hip or knee replacement surgery...

4.3 ข้อมูลจาก drug monographs

4.3.1 ข้อมูลจาก MicroMedex 2011

ตารางที่ 6: การประเมินยากลุ่ม anticoagulants ชนิดฉีด โดย MicroMedex 2011

Indications	Evaluation	Nadroparin	Enoxaparin	Fondaparinux
Abdominal surgery - Postoperative deep vein thrombosis; Prophylaxis	US FDA Approval	No	Yes	-
	Efficacy	F	E	-
	Recommendation	IIb	I	-

	Strength of evidence	B	B	-
Acute ST segment elevation myocardial infarction	US FDA Approval	-	Yes	No
	Efficacy	-	E	F
	Recommendation	-	IIa	IIb
	Strength of evidence	-	B	B
Arthroplasty of knee, Total - Postoperative deep vein thrombosis; Prophylaxis	US FDA Approval	No	Yes	-
	Efficacy	F	E	-
	Recommendation	IIb	I	-
	Strength of evidence	B	B	-
Cardioembolic stroke	US FDA Approval	No	-	-
	Efficacy	I	-	-
	Recommendation	IIb	-	-
	Strength of evidence	B	-	-
Complication of hemodialysis - Thrombosis; Prophylaxis (Enoxaparin) Hemodialysis - Thrombosis; Prophylaxis (Fondaparinux)	US FDA Approval	No	No	No
	Efficacy	F	E	F
	Recommendation	IIb	IIb	III
	Strength of evidence	B	B	B
Deep venous thrombosis (Enoxaparin) Deep venous thrombosis, acute, In conjunction with warfarin sodium (Fondaparinux)	US FDA Approval	-	Yes	Yes
	Efficacy	-	E	E
	Recommendation	-	IIa	IIb
	Strength of evidence	-	B	B
Deep venous thrombosis, In patients with restricted mobility from acute illness; Prophylaxis	US FDA Approval	No	Yes	-
	Efficacy	F	E	-
	Recommendation	IIb	I	-
	Strength of evidence	B	B	-
Ischemia; Prophylaxis - Non-Q wave myocardial infarction	US FDA Approval	-	Yes	-
	Efficacy	-	E	-
	Recommendation	-	IIa	-
	Strength of evidence	-	A	-
Ischemia; Prophylaxis - Unstable angina	US FDA Approval	-	Yes	-
	Efficacy	-	E	-
	Recommendation	-	IIa	-
	Strength of evidence	-	B	-
Non-ST segment elevation myocardial infarction, acute	US FDA Approval	-	No	No
	Efficacy	-	E	F
	Recommendation	-	IIa	IIb
	Strength of evidence	-	A	A
Postoperative deep vein thrombosis; Prophylaxis - Total replacement of hip (Enoxaparin) Postoperative deep vein thrombosis, Hip repair or replacement, knee replacement, or abdominal surgery; Prophylaxis (Fondaparinux)	US FDA Approval	No	Yes	Yes
	Efficacy	F	E	E
	Recommendation	IIb	I	IIa
	Strength of evidence	B	B	B
Pregnancy – Thrombophilia	US FDA Approval	-	No	-
	Efficacy	-	E	-
	Recommendation	-	I	-
	Strength of evidence	-	B	-
Pulmonary embolism (Enoxaparin) Pulmonary embolism, acute, In conjunction with warfarin sodium when initial therapy is administered in a hospital (Fondaparinux)	US FDA Approval	-	No	Yes
	Efficacy	-	E	F
	Recommendation	-	I	IIa
	Strength of evidence	-	B	B
Venous thromboembolism	US FDA Approval	No	No	-

	Efficacy	F	E	-
	Recommendation	IIb	IIa	-
	Strength of evidence	B	B	-
Venous thromboembolism; Prophylaxis	US FDA Approval	No	No	-
	Efficacy	F	E	-
	Recommendation	IIb	IIa	-
Cerebrovascular accident	US FDA Approval	No	No	-
	Efficacy	I	I	-
	Recommendation	III	III	-
Low molecular weight heparin is not recommended for reducing morbidity, mortality, or early recurrent stroke in patients with acute ischemic stroke	Strength of evidence	B	B	-

หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

4.4 ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม

4.4.1 ข้อมูลจาก uptodate online 19.3

ไม่ได้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลจาก 4.5.3 NHS evidence ให้ข้อสรุปที่ชัดเจนแล้ว

4.4.2 ข้อมูลจาก NICE guidance

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “fondaparinux” เมื่อวันที่ 6 ตุลาคม 2554 พบผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง 1 ผลลัพธ์ คือ แนวทางการลดความเสี่ยงของหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous thromboembolism: reducing the risk) ซึ่งแนะนำให้ใช้ fondaparinux หรือ low molecular weight heparin หรือ unfractionated heparin ในการป้องกันหลอดเลือดดำอุดตัน (ดูเพิ่มเติมใน BNF 62 หัวข้อ 4.2.5)

4.4.3 ข้อมูลจาก NHS evidence

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “fondaparinux” เมื่อวันที่ 11 ตุลาคม 2554 และจำกัดผลลัพธ์เฉพาะ “Best practice guidelines” พบทั้งหมด 25 ผลลัพธ์ และ “Guidelines” พบทั้งหมด 34 ผลลัพธ์

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมีข้อมูลจาก health technology assessment หลายฉบับ (หัวข้อ 4.5.3 NHS evidence) ให้ข้อสรุปที่ชัดเจนแล้ว จึงไม่ได้สรุปข้อมูลจาก practice guidelines เพิ่มเติม

4.4.4 ข้อมูลจาก practice guidelines ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

ไม่ได้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลจาก 4.5.3 NHS evidence ให้ข้อสรุปที่ชัดเจนแล้ว

4.5 ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์

4.5.1 Cochrane Library

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “fondaparinux” เมื่อวันที่ 11 ตุลาคม 2554 พบทั้งหมด 7 ผลลัพธ์ เฉพาะผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องและไม่ซ้ำกัน เหลือ 2 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

- (1) Akl, *et al.*, 2011⁽²³⁾ ศึกษาการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดสำหรับเริ่มการรักษา venous thromboembolism (VTE) ในผู้ป่วยมะเร็ง meta-analysis จาก 2 การศึกษาซึ่งเปรียบเทียบ fondaparinux และ heparin พบว่ายาทั้งสองไม่แตกต่างกันแง่ของ การเสียชีวิต recurrence VTE เลือดออก (ทั้งชนิด major และ minor)

Objectives

To compare the efficacy and safety of three types of parenteral anticoagulants for the initial treatment of VTE in patients with cancer.

Main results

Of 3986 identified citations, 16 RCTs were eligible: 13 compared LMWH to UFH, two compared fondaparinux to heparin, and one compared dalteparin to tinzaparin. Meta-analysis of 11 studies showed a statistically significant reduction in mortality at three months of follow up with LMWH compared with UFH (relative risk (RR) 0.71; 95% confidence interval (CI) 0.52 to 0.98). There was little change in the effect estimate after excluding studies of lower methodological quality (RR 0.72; 95% CI 0.52 to 1.00). A meta-analysis of three studies comparing LMWH with UFH showed no statistically significant reduction in VTE recurrence (RR 0.78; 95% CI 0.29 to 2.08). The overall quality of evidence was low for LMWH versus UFH due to imprecision and likely publication bias. There were no statistically significant differences between heparin and fondaparinux for the outcomes of death (RR 1.27; 95% CI 0.88 to 1.84), recurrent VTE (RR 0.95; 95% CI 0.57 to 1.60), major bleeding (RR 0.79; 95% CI 0.39 to 1.63) or minor bleeding (RR 1.50; 95% CI 0.87 to 2.59). The one study comparing dalteparin to tinzaparin did not find a statistically significant difference in mortality (RR 0.86; 95% CI 0.43 to 1.73)

- (2) Brito, *et al.*, 2011⁽¹⁾ ศึกษาการใช้ยาต้าน factor Xa (fondaparinux) ใน acute coronary syndromes ในผู้ป่วย acute coronary syndrome กับ Unfractionated heparin (UFH) หรือ Low Molecular Weight Heparin (LMWH) พบว่า fondaparinux มีความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในช่วง 90 – 180 วัน ต่ำกว่า enoxaparin (RR 0.89; 95% CI 0.81 to 0.97) มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก (ทั้งชนิด major และ minor) ในช่วง 30 วันน้อยกว่า enoxaparin (RR 0.63, 95% CI 0.55 to 0.73 และ RR 0.34, 95% CI 0.28 to 0.43) แต่เมื่อเทียบกับ UFH พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกไม่แตกต่างกัน (RR 1.41; 95% CI 0.49 to 4.10; RR 0.70, 95% CI 0.14 to 3.39)

Objectives

To evaluate the clinical efficacy and safety of factor Xa inhibitors for treatment of ACS compared to UFH or LMWH.

Main results

A total of four RCTs involving 27,976 subjects were included. Fondaparinux was the only factor Xa inhibitor identified in our included RCTs. Fondaparinux appeared to be related to a lower risk in all-cause mortality at 90 to 180 days (RR 0.89; 95% CI 0.81 to 0.97), especially in the group where enoxaparin (a LMWH) was the control drug. Fondaparinux was also associated with a lower risk in major and minor bleeding at 30 days compared to enoxaparin (RR 0.63, 95% CI 0.55 to 0.73; RR 0.34, 95% CI 0.28 to 0.43, respectively), but not when compared to UFHs (RR 1.41; 95% CI 0.49 to 4.10; RR 0.70, 95% CI 0.14 to 3.39 respectively).

4.5.2 BMJ Clinical Evidence

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “fondaparinux” เมื่อวันที่ 11 ตุลาคม 2554 พบทั้งหมด 2 ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องสรุปได้ดังนี้

(1) Sarkees, et al., 2009⁽²⁾

ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ผู้เขียนได้สรุปไว้ว่า fondaparinux, LMWH, heparin เป็นประเภท likely to be beneficial ในการรักษากล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด non-ST elevation และมีข้อสรุปดังนี้

Factor Xa inhibitors (fondaparinux)

Fondaparinux มีประสิทธิภาพเดียวกับ enoxaparin ในผู้ป่วย NSTEMI-ACS ที่ได้รับ thienopyridine ทั้งในแง่ของการลดอัตราการตายและกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โดย fondaparinux มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกน้อยกว่า enoxaparin

Mortality

Compared with LMWH in people receiving a thienopyridine Fondaparinux and enoxaparin seem equally effective at reducing mortality in people with NSTEMI-ACS (moderate-quality evidence).

MI

Compared with LMWH in people receiving a thienopyridine Fondaparinux and enoxaparin seem equally effective at reducing MI in people with NSTEMI-ACS (moderate-quality evidence).

Adverse effects

Compared with LMWH Fondaparinux seems to be associated with a lower risk of major bleeding than enoxaparin in people with NSTEMI-ACS (moderate-quality evidence).

Low Molecular Weight Heparin (LMWH)

LMWH อาจไม่ได้ลดอัตราการตายได้ดีกว่า heparin แต่ช่วยลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ในช่วงเวลา 5 วัน – 3 เดือน และช่วยลดเหตุการณ์เกี่ยวกับหัวใจรวมหลอดเลือด (เช่น การตาย กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด) เมื่อให้ LMWH เป็นเวลา 7 วัน แต่ไม่ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นเมื่อให้เป็นเวลา 90 วัน ส่วนผลอาการข้างเคียงเมื่อเปรียบเทียบกับ heparin พบว่า LMWH ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกชนิด major ในช่วงเวลา 5 วัน – 3 เดือน แต่เมื่อเทียบกับการไม่ให้ heparin พบว่า LMWH ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกเมื่อให้เป็นเวลา 7 วัน แต่ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อให้เป็นเวลา 90 วัน

Mortality

Compared with unfractionated heparin Low molecular weight heparin (LMWH) may be no more effective at reducing mortality at 5 days to 3 months (high-quality evidence).

MI

Compared with unfractionated heparin LMWH is more effective at reducing MI at 5 days to 3 months (high-quality evidence).

Cardiovascular events

Compared with no heparin LMWH is more effective at reducing the combined outcome of death or MI when given up to day 7, but is not more effective when given up to day 90 (moderate-quality evidence).

Adverse effects

Compared with no heparin LMWH may not increase the risk of major bleeding when given up to day 7, but may increase the risk of major bleeding when given up to day 90 (low-quality evidence).

Compared with unfractionated heparin LMWH does not increase the risk of major bleeding at 5 days to 3 months (high-quality evidence).

Unfractionated heparin

เมื่อเปรียบเทียบ heparin + aspirin กับการให้ aspirin เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย NSTEMI-ACS พบว่า การให้ heparin + aspirin ช่วยลดอัตราการตายหรือการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ดีกว่า aspirin อย่างเดียว แต่ยังไม่ทราบถึงประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจนกระทั่งครบ 12 สัปดาห์ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์นั้นยังไม่ทราบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกต่างกันหรือไม่

Cardiovascular events

Unfractionated heparin plus aspirin compared with aspirin alone Unfractionated heparin plus aspirin may be more effective at reducing the combined outcome of death or MI at 7 days in people with NSTEMI-ACS, but we don't know if benefits are sustained to 12 weeks (*moderate-quality evidence*).

Adverse effects

Unfractionated heparin plus aspirin compared with aspirin alone We don't know how unfractionated heparin plus aspirin and aspirin alone compare at reducing the risk of major bleeding in people with NSTEMI-ACS (*moderate-quality evidence*).

(2) Wakai 2011⁽²⁴⁾

ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ผู้เขียนได้สรุปไว้ว่า LMWH เมื่อให้ร่วมกับ thrombolytics เป็นประเภท likely to be beneficial ในการรักษากล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชนิด ST elevation ส่วน heparin เมื่อให้ร่วมกับ thrombolytics เป็นประเภท Unlikely to be beneficial อย่างไรก็ตาม ไม่ได้กล่าวถึง fondaparinux

Low Molecular Weight Heparin (LMWH) + Thrombolytics

Mortality

Compared with thrombolytics alone Adding low molecular weight heparin to thrombolytics is no more effective at reducing mortality in people within 12 hours of an acute MI (*high-quality evidence*).

Compared with thrombolytics plus unfractionated heparin Adding low molecular weight heparin (mainly enoxaparin in analysis) to thrombolytics and adding unfractionated heparin to thrombolytics seem to be equally effective at reducing mortality at 7 and 30 days in people with ST-elevation MI (*moderate-quality evidence*).

Cardiovascular events

Compared with thrombolytics alone Adding low molecular weight heparin to thrombolytics is more effective at reducing reinfarction rates in people within 12 hours of an acute MI (*high-quality evidence*).

Compared with thrombolytics plus unfractionated heparin Adding low molecular weight heparin (mainly enoxaparin in analysis) to thrombolytics seems to be more effective than adding unfractionated heparin to thrombolytics at reducing reinfarction at 7 and 30 days in people with ST-elevation MI (*moderate-quality evidence*).

Bleeding

Compared with thrombolytics plus unfractionated heparin Adding low molecular weight heparin to thrombolytics (mainly enoxaparin in analysis) may be associated with an increased proportion of people with major bleeding events and minor bleeds compared with adding unfractionated heparin to thrombolytics in people with ST-elevation MI, but we don't know about intracranial haemorrhage (*low-quality evidence*).

Unfractionated heparin + Thrombolytics

Mortality

Compared with thrombolytics alone Adding unfractionated heparin to thrombolysis may be no more effective at reducing mortality at 15 to 35 days in people after an acute MI (*low-quality evidence*).

Compared with thrombolytics plus low molecular weight heparin Adding unfractionated heparin to thrombolytics and adding low molecular weight heparin (mainly enoxaparin in analysis) to thrombolytics seem to be equally effective at reducing mortality at 7 and 30 days in people with ST-elevation MI (*moderate-quality evidence*).

Cardiovascular events

Compared with thrombolytics alone Adding unfractionated heparin to thrombolysis may be no more effective at reducing reinfarction at 15 to 35 days in people after an acute MI (*low-quality evidence*).

Compared with thrombolytics plus low molecular weight heparin Adding unfractionated heparin to thrombolytics seems to be less effective than adding low molecular weight heparin (mainly enoxaparin in analysis) to thrombolytics at reducing reinfarction at 7 and 30 days in people with ST-elevation MI (*moderate-quality evidence*).

Bleeding

Compared with thrombolytics alone Adding unfractionated heparin to thrombolysis may increase total bleeds at 15 to 35 days after an acute MI, but may not increase the risk of stroke (low-quality evidence).

Compared with thrombolytics plus low molecular weight heparin Adding unfractionated heparin may be associated with a decreased proportion of people with major bleeding events and minor bleeds compared with adding low molecular weight heparin to thrombolytics (mainly enoxaparin in analysis) in people with ST-elevation MI, but we don't know about intracranial haemorrhage (low-quality evidence).

4.5.3 NHS evidence

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “fondaparinux” เมื่อวันที่ 6 ตุลาคม 2554 และจำกัดผลลัพธ์เฉพาะ “Health Technology Assessment” พบทั้งหมด 21 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องและมีข้อมูลเพียงพอเหลือ 11 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

- (1) Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2005⁽³⁾

การรักษาด้วย fondaparinux เป็นเวลา 5-9 วัน เทียบกับ LMWH พบว่า fondaparinux มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่ขา (DVT) ต่ำกว่า LMWH (evidence grade 1)

Authors' conclusions

Fondaparinux therapy for 5 to 9 days shows a lower risk for deep vein thrombosis (DVT), as diagnosed by lower extremity venography, compared to low-molecular-weight heparin (Evidence grade 1). The patient benefit of this is, however, uncertain. Studies of cost effectiveness in short-term treatment are limited to analytical models that build on the premise of an association between DVT (as detected by venography) and serious events.

- (2) Bjorvatn, et al., 2005⁽⁵⁾

ทำการศึกษา cost-effectiveness เปรียบเทียบระหว่าง fondaparinux กับ enoxaparin เพื่อป้องกันลิ่มเลือดอุดตันที่ขาและลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า ผ่าตัดกระดูกสะโพกที่หัก หรือผ่าตัดเปลี่ยนสะโพก (หน่วยเงิน Norwegian Krone: NOK) ผลการศึกษาสรุปได้ว่า หากวิเคราะห์ถึงประโยชน์แล้ว พบว่า fondaparinux ช่วยลดอัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ลิ่มเลือดอุดตันที่ปอด และการตายที่เกี่ยวข้องกับลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ โดยค่าใช้จ่ายในกลุ่มที่ได้ fondaparinux มากกว่าเล็กน้อย

เมื่อคำนวณเป็น incremental cost effectiveness ratio ซึ่งแสดงผลระหว่างค่าใช้จ่ายกับการป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน พบว่า fondaparinux มักมีค่าเป็น dominant เมื่อจำหน่ายผู้ป่วยออกที่ 30 วัน และ 90 วัน ผู้ทำการศึกษาค้นคว้าสรุปว่า fondaparinux เป็นทางเลือกที่มีความคุ้มค่าในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระดูกสะโพก ผ่าตัดเปลี่ยนสะโพก หรือผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่า

Estimated benefits used in the economic analysis

Fewer clinical DVT cases, clinical PE cases, and VTE-related deaths were observed with FON in comparison with ENO, regardless of the type of surgery and the time horizon of the analysis. For example, the expected number of clinical DVT cases per 10,000 patients for the three types of surgery combined (on the basis of percentage of patients undertaking surgeries in the Norwegian cohort) was:

40 with FON and 87 with ENO (difference -47) during the inpatient stay,
153 and 245 (difference -92) up to 30 days, and
244 and 357 (difference -113) up to 90 days.

Similar trends were observed for longer time horizons and the other benefit measures. FON was always more effective in preventing DVT and PE cases and VTE-related death.

Cost results

In general, the costs associated with FON were higher than those associated with ENO (excluding the cost of hospitalisation due to VTE events). For example, the total costs per patients for the three surgeries combined were: NOK 1,709 with FON and NOK 1,360 with ENO (difference NOK 349) during the inpatient stay, NOK 2,203 and NOK 2,056 (difference NOK 147) up to 30 days, and NOK 2,584 and NOK 2,539 (difference NOK 45) up to 90 days.

In general, the longer the time horizon, the greater the cost-savings associated with FON.

Synthesis of costs and benefits

Several incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were calculated to combine the costs and benefits of the two prophylactic treatments. The ICER varied depending on the time horizon (the longer the time horizon, the more cost-effective the FON strategy).

For example, the incremental cost per avoided DVT event with FON over ENO after TKR (considering the avoided hospitalisation costs due to DVT events) was NOK 17,114 at discharge, while FON was dominant at 30 and 90 days after discharge.

The incremental cost per avoided PE after TKR was NOK 70,465 at discharge, NOK 14,512 at 30 days, and NOK 147 at 90 days.

The incremental cost per avoided VTE after TKR was NOK 53,195 at discharge, while FON was dominant at 30 and 90 days after discharge.

The net cost per death avoided after TKR was NOK 242,500 at discharge, NOK 141,429 at 30 days, and NOK 89,412 at 90 days.

Similar results were found for THR. FON was generally dominant after 30 days when DVT, PE or VTE events were used as the benefit measure, while the incremental cost per death avoided decreased with longer follow-up. However, FON was more cost-effective (often dominant) in the case of HFS, probably due to the higher mortality rate for PE following this type of surgery. The authors stated that FON was always dominant at the 5-year follow-up, although the data were not presented.

The results of the sensitivity analysis suggested that, in general, the base-case ICERs were robust. The price difference between the two drugs was the key cost determinant.

Authors' conclusions

Fondaparinux sodium (FON), used to prevent the incidence of venous thromboembolism (VTE), was a cost-effective treatment in short follow-up periods for hip fracture surgery (HFS). For extended follow-up periods (i.e. 5 years), FON was also cost-effective for total knee replacement (TKR) and total hip replacement (THR).

(3) Capri, et al., 2011⁽⁶⁾

การศึกษาค่าความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของ fondaparinux เปรียบเทียบกับ enoxaparin พบว่า fondaparinux ช่วยเพิ่มการรอดชีวิต 0.01 life-years และลดค่าใช้จ่ายลง EUR 74.36 ผลดังกล่าว ทำให้ความคุ้มค่าของ fondaparinux มีค่าเป็น dominant เมื่อเทียบกับ enoxaparin ซึ่งผลของการลดค่าใช้จ่ายเกิดจาก fondaparinux ลดการเกิดเหตุการณ์ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ และมีประโยชน์ที่มากกว่า

Results

At five years, fondaparinux was associated with a small increase in survival of 0.01 life-years and a reduction of EUR 74.36 in costs, compared with enoxaparin. The higher acquisition costs of fondaparinux were more than offset by a reduction in the costs of venous thromboembolism events, making fondaparinux the dominant strategy, with lower costs and more benefits.

This conclusion held with shorter time horizons of 30 days (saving EUR 48.83) and one year (saving EUR 72.13): the increase in survival remained the same in both cases. The sensitivity analysis showed that changes in the event costs changed the amount of the savings more than changes in event rates, but fondaparinux remained dominant.

(4) Farias-Eisner, et al., 2009⁽⁷⁾

การศึกษาทางเศรษฐศาสตร์ของ fondaparinux เทียบกับ enoxaparin ในผู้ป่วยที่จะได้รับการผ่าตัดทั่วไป พบว่า ค่าใช้จ่ายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ fondaparinux น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ enoxaparin (\$15 156 vs. 17 741, p <

0.0001) และเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำน้อยกว่า (2.80 vs. 3.77%, $p = 0.046$, a 35% relative risk reduction) ส่วนการเกิดเลือดออกและการตายจากทุกสาเหตุนั้นพบว่าไม่แตกต่างกัน

Results: A total of 5364 patients were included ($n = 2682$ for each cohort) from 326 unique hospitals. Average total costs per patient for the fondaparinux group were significantly lower than the enoxaparin group (\$15 156 vs. 17 741, $p < 0.0001$). Patients receiving fondaparinux were significantly less likely to experience a VTE (2.80 vs. 3.77%, $p = 0.046$, a 35% relative risk reduction). No significant differences in bleeding events between the cohorts were observed ($p = 0.6047$), and no significant differences in all-cause inpatient death were noted ($p = 0.3673$).

(5) Garces, et al., 2002⁽⁴⁾

สรุปถึงการให้ fondaparinux ในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ดังนี้

- fondaparinux เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่มใหม่ซึ่งเป็น pentasaccharides
- ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดกระดูก เช่น สะโพก เข่า และการเปลี่ยนสะโพก
- ในการศึกษา phase III พบว่า fondaparinux มีประสิทธิภาพมากกว่า enoxaparin ในแง่การป้องกันลิ่มเลือดอุดตันที่ขาและที่ปอด ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดใหญ่บริเวณกระดูก อย่างไรก็ตาม ใน 4 การศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่ปอดไม่แตกต่างกัน
- การเกิดเลือดออกชนิด major ในกลุ่มที่ได้รับ fondaparinux มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ enoxaparin แต่นัยสำคัญทางสถิติที่เกิดขึ้นไม่ค่อยมีความสอดคล้องกัน

Authors' conclusions

- Fondaparinux (Arixtra(TM)) belongs to a new class of synthetic antithrombotic agents called pentasaccharides.
- It was recently approved in Canada for the prevention of venous thromboembolic events (VTE) in patients undergoing orthopedic surgeries of the lower limbs such as hip fracture, knee surgery and hip replacement surgery.
- Fondaparinux was more efficacious in three of four phase III trials comparing fondaparinux and enoxaparin for the prevention of deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE) in patients undergoing major orthopedic surgery. However, there was no difference in the incidence of pulmonary embolism (PE) between the two treatment groups in any of the four trials.
- The overall major bleeding rate associated with fondaparinux was higher than the rate associated with enoxaparin, although the statistical significance of this difference is inconsistent.

(6) Gordo, et al., 2003⁽⁸⁾

ทำการศึกษาค่าความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เปรียบเทียบ fondaparinux และ enoxaparin ในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่บริเวณกระดูก (ผ่าตัดเปลี่ยนสะโพก เปลี่ยนเข่า และผ่าตัดกระดูกสะโพกที่แตก) ผลการศึกษาพบว่า fondaparinux ป้องกันเหตุการณ์ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำได้มากกว่า enoxaparin และกลุ่มที่ได้รับ fondaparinux มีค่าใช้จ่ายถูกกว่า enoxaparin ผู้ทำการศึกษาค้นคว้าได้สรุปว่า fondaparinux เป็นยาที่มีความคุ้มค่าและเป็นแนวทางที่ dominant

Estimated benefits used in the economic analysis

The total number of clinical VTE per 1,000 procedures at discharge was 9.4 with fondaparinux and 20.4 with enoxaparin. The total number of VTE-related deaths was 1.8 with fondaparinux and 3.7 with enoxaparin. The total number of clinical VTE at day 30 was 20.6 with fondaparinux and 35.6 with enoxaparin. The total number of VTE-related deaths was 2.7 with fondaparinux and 5.1 with enoxaparin.

The total number of clinical VTE at day 90 was 31.4 with fondaparinux and 49.9 with enoxaparin. The total number of VTE-related deaths was 3.7 with fondaparinux and 6.8 with enoxaparin.

The total number of clinical VTE at year 1 was 31.9 with fondaparinux and 50.8 with enoxaparin. The total number of VTE-related deaths was 3.8 with fondaparinux and 6.9 with enoxaparin.

The total number of clinical VTE at year 5 was 33.4 with fondaparinux and 53.4 with enoxaparin. The total number of VTE-related deaths was 3.9 with fondaparinux and 7.1 with enoxaparin.

After 5 years, fondaparinux was expected to produce 20.0 fewer clinical VTE and 3.2 fewer VTE-related deaths per 1,000 procedures.

The greatest absolute benefit was observed in patients undergoing HFS, where fondaparinux was expected to produce 23.2 fewer clinical VTE events and 5.9 fewer VTE-related deaths per 1,000 procedures after 5 years.

Cost results

During the inpatient period, the costs with fondaparinux (101 per patient) were higher than the costs with enoxaparin (95 per patient). The difference was -6.

Fondaparinux was cost-neutral between discharge and day 30 (130 in both fondaparinux and enoxaparin cohorts). Fondaparinux was cost-saving beyond this period: 160 (fondaparinux) versus 164 (enoxaparin) at day 90, 167 versus 174 at year 1 and 219 versus 246 at year 5.

The cost-savings were greatest in patients undergoing TKR (38 per patient). For THR and HFS, the cost-savings were 17 and 29, respectively.

Changes in the key parameters in the model did not alter the overall results.

Fondaparinux would cease to be cost-saving at its full price if the price of enoxaparin was lower by more than 50% (i.e. less than 2.13 per day).

Fondaparinux would also cease to be cost-saving in the THR and TKR cohorts if the rate of late DVT with fondaparinux were increased by 50% over enoxaparin.

Synthesis of costs and benefits

The authors did not report any synthesis of the costs and benefits, as fondaparinux was both more effective and less costly after day 90 than enoxaparin.

Authors' conclusions

Compared with enoxaparin, fondaparinux is more effective and reduces costs to the health care system. Fondaparinux is, therefore, a cost-effective and dominant strategy in patients undergoing major orthopaedic surgery in the UK.

(7) Latour-Perez, et al., 2009⁽⁹⁾

ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เปรียบเทียบระหว่าง fondaparinux และ enoxaparin ในผู้ป่วย non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) โดยให้ร่วมกับการรักษาด้วย triple antiplatelet therapy และ early (non-urgent) invasive strategy ผลการศึกษาพบว่า fondaparinux ลดการเกิดเลือดออกชนิด major และลดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจ เพิ่มการรอดชีวิตและปีสุขภาวะ (QALYs) เล็กน้อย รวมทั้งลดค่าใช้จ่ายลงไปเล็กน้อย ผลดังกล่าวจึงทำให้ fondaparinux มีค่าเป็น dominant โดย Monte Carlo simulation แสดงให้เห็นว่ามีความน่าจะเป็นที่จะประหยัดค่าใช้จ่าย (cost-saving) กว่า enoxaparin ถึง 99.9%

Results: In the base-case analysis (65 years, Thrombolysis In Myocardial Infarction [TIMI] score 4), the use of fondaparinux was associated with a significant reduction in major bleeding, a slight reduction in adverse cardiac events, and minor improvements in survival and QALYs, together with a small reduction in costs. The dominance of fondaparinux over enoxaparin remained unchanged in the univariate sensitivity analyses. According to Monte Carlo simulation, fondaparinux was cost saving in 99.9% of cases.

(8) Lundkvist, et al., 2007⁽¹⁰⁾

ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของ fondaparinux เทียบกับ enoxaparin ในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน หลอดเลือดดำ (VTE) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดสะโพก ผลการศึกษาพบว่า อัตราการเกิด VTE ภายใน 90 วัน กลุ่มที่ได้รับ fondaparinux เกิด 10 ราย และกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin 38 ราย และที่เวลาผ่านไป 5 ปี ค่าใช้จ่ายในผู้ป่วยที่

ได้รับ fondaparinux เป็น EUR 443.2 และกลุ่มที่ได้รับ enoxaparin เป็น EUR 495.8 ผู้วิจัยได้สรุปว่า ในระยะเวลา 5 ปี fondaparinux เป็นทางเลือกที่มีค่า dominant

Results

After 90 days, the total VTE events were 10 with FON and 38 with ENO. Other benefits were not reported.

After five years, the total costs per patient were EUR 443.2 with FON and EUR 495.8 with ENO. The extra acquisition cost of FON was more than offset by a reduction in the costs of treating VTE events.

Over five years, FON was dominant, which was both less expensive and more effective than ENO regardless of the benefit measure. At 90 days, the incremental cost per VTE event avoided, with FON over ENO, was EUR 1,120.0, the cost per death avoided was EUR 2,796.9, and the cost per LY gained was EUR 359.4.

The sensitivity analysis confirmed the dominance of FON over ENO. The most influential model inputs were VTE costs, fatality rate associated with pulmonary embolism, rate of asymptomatic and symptomatic VTE for ENO, and relative efficacy of FON. However, FON remained dominant or very cost-effective in all circumstances.

Authors' conclusions

The authors concluded that prophylactic FON was more effective and less expensive than ENO in hip fracture surgery from the perspective of the Swedish health care system.

(9) Sculpher, et al., 2009⁽¹¹⁾

ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เปรียบเทียบระหว่าง fondaparinux และ enoxaparin ในผู้ป่วย non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) จาก OASIS-5 trial ผลการศึกษาพบว่า fondaparinux ช่วยประหยัดค่าใช้จ่าย \$547 ใน 180 วัน และเมื่อ extrapolate ระยะเวลาออกไป พบว่า fondaparinux ยังเป็นทางเลือกที่มีค่า dominant โดยมีค่าใช้จ่ายต่ำกว่าในขณะที่ประสิทธิภาพดีกว่า

Results: The 180-day cost analysis indicates that fondaparinux would generate a cost saving of \$547 per patient (95% CI \$207-\$924). Sensitivity analysis suggested that savings could vary between \$494 and \$733. When 180-day cost and clinical results were extrapolated to long-term cost-effectiveness, fondaparinux was dominant (less costly and more effective in terms of quality-adjusted life-years) under most scenarios.

(10) Shorr, et al., 2007⁽¹²⁾

เปรียบเทียบค่าใช้จ่ายระหว่าง fondaparinux และ LMWH ในการรักษาลิ่มเลือดอุดตันที่ขา ผลการศึกษาพบว่า ในแง่ของประสิทธิภาพ ทั้ง fondaparinux และ LMWH ไม่ต่างกัน แต่ fondaparinux ประหยัดค่าใช้จ่ายกว่า โดยค่าใช้จ่ายของ fondaparinux เป็น \$472 และ enoxaparin เป็น \$769 และ Monte Carlo simulation แสดงให้เห็นว่ามีความน่าจะเป็นที่จะประหยัดค่าใช้จ่าย (cost-saving) กว่า enoxaparin ถึง 99.1%

Estimated benefits used in the economic analysis

The authors reported that clinical data suggested that, for some end points, fondaparinux and LMWH had similar outcomes. Therefore no summary of benefit was derived and, in effect, a cost-minimisation study was undertaken.

Cost results

The average cost of treating patients was \$769 per patient with enoxaparin compared with \$472 per patient with fondaparinux.

The sensitivity analysis showed that the results of the model were mildly sensitive to the costs of the agents. The Monte Carlo simulations showed that the 95% CIs around point estimates of average savings with fondaparinux were \$48 to \$401 per patient, and that in 99.1% of simulations there were savings with fondaparinux.

Synthesis of costs and benefits

The costs and benefits were not combined as the authors performed a cost-minimisation analysis.

Authors' conclusions

Fondaparinux represented a financially attractive option for deep vein thrombosis (DVT) treatment for third-party payers, managed care organisations and hospitals.

(11) Sullivan, et al., 2004⁽¹³⁾

ทำการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เปรียบเทียบ fondaparinux และ enoxaparin ในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่บริเวณกระดูก (ผ่าตัดเปลี่ยนสะโพก เปลี่ยนเข่า และผ่าตัดกระดูกสะโพกที่แตก) ผลการศึกษาพบว่า fondaparinux ช่วยลดการเกิด VTE ลงได้จาก enoxaparin และประหยัดค่าใช้จ่ายกว่า enoxaparin ผู้ทำการศึกษายังได้สรุปว่า fondaparinux ช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้นในขณะที่ค่าใช้จ่ายลดลง

Estimated benefits used in the economic analysis

According to the trial-based analysis, fondaparinux prevented 3.7 clinical VTE events per 1,000 patients at hospital discharge when used in place of enoxaparin for any form of major orthopaedic surgery. The number of thromboembolism events prevented increased to 12.1 events at 1 month and 15.1 events at 3 months. At 3 months, this result translated into a number-needed-to-treat (NNT) to avoid an additional clinical VTE event of 66.

Using the US label-based analysis, fondaparinux was found to prevent 5.4 clinical VTE events per 1,000 patients at hospital discharge when used in place of enoxaparin for any form of major orthopaedic surgery. At 3 months, fondaparinux prevented 17.8 clinical VTE events per 1,000 patients (NNT 56).

Cost results

In the trial-based analysis, the cost-savings per patient of using fondaparinux over enoxaparin were -\$15 at discharge from hospital (i.e. at discharge from hospital fondaparinux cost \$15 more than enoxaparin per patient), \$61 at 30 days, \$89 at 3 months, and \$155 at 5 years following surgery.

In the label-based analysis, the cost-savings per patient of using fondaparinux over enoxaparin were \$25 at discharge from hospital, \$112 at 30 days, \$141 at 3 months, and \$234 at 5 years following surgery.

Synthesis of costs and benefits

The costs and benefits were not combined as fondaparinux was found to be more effective and less costly than enoxaparin.

The authors reported that the results of the one-way sensitivity analyses were generally robust to plausible changes in all values tested. The results were also found to be insensitive to changes in the discount rate. Fondaparinux was found to be dominant in all assumptions in both the trial- and label-based analyses, even with the wide variation in the overall main variables.

Authors' conclusions

The study suggested that fondaparinux, when compared with the current standard regimen of enoxaparin for prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) in major orthopaedic surgery, improved outcomes and was cost-saving from the perspective of a US health care payer.

4.5.4 Systematic reviews ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

ไม่ได้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลจาก 4.5.3 NHS evidence ให้ข้อสรุปที่ชัดเจนแล้ว

4.5.5 Randomized controlled trials ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

ไม่ได้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลจาก 4.5.3 NHS evidence ให้ข้อสรุปที่ชัดเจนแล้ว

4.6 ข้อมูลด้านค่าใช้จ่าย และการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

ไม่ได้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเนื่องจากข้อมูลจาก 4.5.3 NHS evidence ให้ข้อสรุปที่ชัดเจนแล้ว

References:

1. Brito V, Ciapponi A, Kwong J. Factor Xa inhibitors for acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 1. Art. No.;CD007038. DOI::10.1002/14651858.CD007038.pub2.
2. Sarkees ML, Bavry AA. Non ST-elevation acute coronary syndrome. *Clinical Evidence*. 2009;11:209.
3. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Fondaparinux (Arixtra) - prevention of venous thromboembolism after orthopedic surgery - early assessment briefs (Alert) [online]. 2005 [updated 2005; cited 2011 Oct 6]; Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32005000005>.
4. Garces K, Mamdani M. Fondaparinux for post-operative venous thrombosis prophylaxis [online]. 2002 [updated 2002; cited 2011 Oct 6]; Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=32002000900>.
5. Bjorvatn A, Kristiansen F. Fondaparinux sodium compared with enoxaparin sodium: a cost-effectiveness analysis. *Am J Cardiovas Drugs*. 2005;5(2):121-30.
6. Capri S, Ageno W, Imberti D, Palareti G, Piovella F, Scannapieco G, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with fondaparinux in patients undergoing major orthopaedic surgery in Italy: a cost-effectiveness analysis. *Intern Emerg Med*. 2010;5(1):33-40.
7. Farias-Eisner R, Horblyuk R, Franklin M, Lunacsek OE, Happe LE. Economic and clinical evaluation of fondaparinux vs. enoxaparin for thromboprophylaxis following general surgery. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1081-7.
8. Gordois A, Posnett J, Borris L, Bossuyt P, Jonsson B, Levy E, et al. The cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost*. 2003;1(10):2167-74.
9. Latour-Perez J, de-Miguel-Balsa E. Cost effectiveness of fondaparinux in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(7):585-95. doi: 10.2165/11310120-000000000-00000.
10. Lundkvist J, Bergqvist D, Jonsson B. Cost-effectiveness of extended prophylaxis with fondaparinux compared with low molecular weight heparin against venous thromboembolism in patients undergoing hip fracture surgery. *Eur J Health Econ*. 2007;8(4):313-23.
11. Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J, Palmer S, Ormanidhi O, Bakhai A, et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J*. 2009;157(5):845-52.
12. Shorr AF, Jackson WL, Moores LK, Warkentin TE. Minimizing costs for treating deep vein thrombosis: the role for fondaparinux. *Journal of Thrombosis Thrombolysis*. 2007;23(3):229-36.
13. Sullivan SD, Davidson BL, Kahn SR, Muntz JE, Oster G, Raskob G. A cost-effectiveness analysis of fondaparinux sodium compared with enoxaparin sodium as prophylaxis against venous thromboembolism: use in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(9):605-20.
14. Elliott M, Antman M, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green A, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation

- Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:210-47.
15. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Oct 2011.
 16. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 62 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Oct 14]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
 17. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary: 4: Central nervous system. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2011.
 18. World Health Organization. WHO model list of essential medicines: 16th list (updated) March 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.
 19. World Health Organization. Unedited report: of the 18th expert committee on the selection and use of essential medicines. Accra: World Health Organization; 2011.
 20. Srimahachota S, Kanjanavanit R, Boonyaratavej S, Boonsom W, Veerakul G, Tresukosol D. Demographic, Management Practices and In-Hospital Outcomes of Thai Acute Coronary Syndrome Registry (TACSR)†: The Difference from the Western. *World J Med Assoc Thai*. 2007;90(1):1-11.
 21. World Health Organization. WHO model formulary. Geneva: World Health Organization; 2008.
 22. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 62 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Sep 30]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
 23. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011. 2011, Issue 6. Art. No.:CD006649. DOI:10.1002/14651858.CD006649.pub5.
 24. Wakai AP. Myocardial infarction (ST-elevation). *Clinical Evidence*. 2011;01:202.