



Opinia Rady Przejrzystości

nr 3/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w tych wskazaniach nie jest zawsze jednoznacznie potwierdzone dowodami naukowymi, lecz znajduje poparcie w praktyce klinicznej i Polskich wytycznych profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo zatorowej aktualizacja 2012 Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2012; 119-supl 17-68.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
312	ε β ε	Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500	22.0, Heparyny	Diagnostyka zespołu



Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
313	Dalteparinum natricum	j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412	drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	antyfosfolipidowego; Zespół antyfosfolipidowy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy; Zespół antyfosfolipidowy w ciąży*; Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwniekrzepialnych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; Ostre zespoły wieńcowe - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej); Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyny dolnej - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)
		Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776511		
314		Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610		
315		Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719		
316		Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990949410		
317		Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, 5909990949519		
318		Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990949618		
319		Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717		
320		Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818		
443		Enoxaparinum natricum		
444	Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427			
445	Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821			
446	Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920			
447	Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026			
448	Enoxaparinum natricum, Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429			
449	Enoxaparinum natricum, Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528			
744	Nadroparinum calcicum		Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m Axa/0,3ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, 5909990075621	
745		Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720		
746		Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829		
747		Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821		
748		Nadroparinum calcicum, Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920		
749		Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932		
750		Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038		
751		Nadroparinum calcicum, Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990837137		

*wskazanie pozarejestrycyjne wyłącznie dla Enoxaparinum natricum

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Problem zdrowotny

Niniejsza opinia dotyczy następujących problemów zdrowotnych: Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego; Zespół antyfosfolipidowy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy; Zespół antyfosfolipidowy w ciąży; Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K

(VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; Ostre zespoły wieńcowe - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo zatorowej); Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dalteparinum natricum: Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Uważa się, że niektóre przeciwwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ fibrynolizy.

Enoxaparinum natricum: Oczyszczona in vitro enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi. Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwwzakrzepowe i przeciwzapalne obejmują zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrand'a (AWF) z śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu.

Nadroparinum calcicum: Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 91-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa. Działa przeciwwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Alternatywne technologie medyczne

W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężono kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wnioskowanym wskazaniu (czyli poszczególne heparyny są technologiami alternatywnymi wzajemni dla siebie). Eksperci kliniczni nie wskazali innych technologii alternatywnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży : Odnalezione badania wykazały, że heparyny drobnocząsteczkowe mogą być skuteczne w zapobieganiu utracie ciąży u kobiet z trombofilią i historią incydentów zakrzepowo-zatorowych. Stosowanie profilaktyki LMWH u kobiet w ciąży wymaga indywidualnego podejścia w każdym przypadku wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych. W badaniach zaznaczano jednak potrzebę przeprowadzenia badań RCT, które mogłyby potwierdzić te doniesienia.

Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową: W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych ani badań oceniających skuteczność dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum w przedmiotowym wskazaniu.

Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego: W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych ani badań oceniających skuteczność dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum w przedmiotowym wskazaniu.

Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze): W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie zidentyfikowano badań pierwotnych lub przeglądów wtórnych dotyczących leczenia krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych.

Ostre zespoły wieńcowe - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL: We wszystkich opisanych badaniach pierwotnych enoksaparyna wykazała większą niż niefrakcjonowane heparyny skuteczność zarówno w odniesieniu do pierwszo-, jak i drugorzędowych punktów końcowych. Terapia

enoksaparyną znacząco przyczyniała się do redukcji liczby zgonów, ponownych zawałów serca i ponownych zawałów serca niezakończonych zgonem. Podanie enoksaparyny było związane z większą redukcją konieczności wykonania przezskórnej interwencji wieńcowej. Wiązało się także z 12-godz. wydłużeniem mediany czasu do wykonania PCI – nie dotyczyło to jednak pacjentów z nawracającymi epizodami niedokrwienia lub zawału serca.

Podobne wnioski otrzymali autorzy analiz w podgrupach: m.in. w grupie pacjentów z cukrzycą oraz w krótkich okresach obserwacji (8 i 48 godzin). W przypadku osób chorych na cukrzycę na każdy 1000 pacjentów leczenie enoksaparyną zamiast heparynami niefrakcjonowanymi pozwala uniknąć 23 przypadków śmierci i 12 zawałów serca niekończących się zgonem, powoduje natomiast 5 dodatkowych przypadków krwawień.

Nie zanotowano różnicy pomiędzy enoksaparyną a niefrakcjonowanymi heparynami w odniesieniu do korzyści klinicznej netto we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu AOTM.

Jedynie w przypadku punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa w ramieniu enoksaparyny zanotowano większą częstość epizodów krwawień niż w ramieniu heparyn niefrakcjonowanych.

Ponadto odnaleziono 8 publikacji naukowych: 2 przeglądy systematyczne i 6 metaanaliz odnoszących się do stosowania wnioskowanych substancji w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych w przypadkach innych niż wymienione w ChPL. Wyszukiwaniem objęto publikacje w języku polskim i angielskim. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji dotyczących postępowania farmakologicznego przy użyciu heparyn drobnocząsteczkowych w przypadkach ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Autorzy wszystkich zaprezentowanych opracowań wtórnych, zwrócili uwagę na skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań, heparyny drobnocząsteczkowe są skuteczniejsze w ograniczaniu przypadków zgonu i nawracających zawałów mięśnia sercowego w porównaniu do alternatywnej terapii heparyną niefrakcjonowaną. Autorzy badań zaobserwowali jednak związek terapii LMWH z większym ryzykiem powikłań krwotocznych.

Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej): Z badań włączonych do opracowania wynika, że profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem LMWH u pacjentów z unieruchomieniem kończyn dolnych redukuje ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Nie występuje przy tym zwiększone ryzyko krwawień.

Zespół antyfosfolipidowy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy: Heparyny drobnocząsteczkowe wydają się skuteczne w zapobieganiu incydentom zakrzepowo-zatorowym u kobiet w ciąży wysokiego ryzyka, jednak niezbędne są dalsze badania z większą grupą badaną, aby potwierdzić uzyskane wyniki.

Zespół antyfosfolipidowy u kobiet w ciąży: Wyniki odnalezionych badań nie są jednoznaczne. Z badania Fouda 2011 wynika, że skuteczność i bezpieczeństwo LMWH + LDA w leczeniu kobiet z poronieniami nawykowymi związanymi z zespołem antyfosfolipidowym jest wyższa lub porównywalna z UFH + LDA. Wyniki przeglądu systematycznego Ziakas 2010 nie pozwalają natomiast określić skuteczności LMWH+ASA w zapobieganiu utratom ciąży u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym. Należy jednak wziąć pod uwagę brak istotności statystycznej wyników i ograniczenia przeprowadzonego przeglądu i włączonych do niego badań.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy oceny wpływu na budżet.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży: Odnaleziono 4 rekomendacje postępowania w przedmiotowym wskazaniu.

Według odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego w przedmiotowym wskazaniu profilaktyka przeciwzakrzepowa w kobiet w ciąży jest zalecana w przypadku trombofilii dużego ryzyka. W zależności od przebytych incydentów zakrzepowo-zatorowych rekomendowane są LMWH lub UFH w dawce profilaktycznej lub w dawce dostosowywanej oraz poporodowe leczenie przeciwkrzepliwe lub LMWH/UFH w dawce dostosowywanej przez 6 tygodni. Jeżeli istnieje małe ryzyko trombofilii (brak przebytej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub jeden przebyty epizod) zaleca się obserwację kliniczną bez leczenia przeciwkrzepliwego lub profilaktyczne podawanie UFH lub LMWH. Jeżeli występują dodatkowe czynniki ryzyka zaleca się także poporodowe leczenie przeciwzakrzepowe.

U kobiet poddawanych cięciu cesarskiemu, nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy nie zaleca się profilaktyki przeciwzakrzepowej. Podczas hospitalizacji po porodzie u kobiet po cięciu cesarskim, obciążonych zwiększonym ryzykiem zakrzepicy, sugeruje się stosowanie profilaktyki farmakologicznej LMWH. U kobiet poddawanych cięciu cesarskiemu, obciążonych bardzo dużym ryzykiem zakrzepicy i z licznymi dodatkowymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, które utrzymują się w okresie połogu, sugeruje się stosowanie LMWH w dawce profilaktycznej równocześnie z jedną z metod mechanicznych. U kobiet obciążonych bardzo dużym ryzykiem zakrzepicy, u których poważne czynniki ryzyka utrzymują się po porodzie, zaleca się przedłużenie profilaktyki do 6 tygodni po porodzie, także po wypisaniu ze szpitala.

U kobiet z wrodzoną trombofilią i powikłaniami ciążowymi w wywiadzie sugeruje się niestosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. U kobiet z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym zaleca się podawanie w okresie ciąży LMWH w dawce profilaktycznej łącznie z ASA w małej dawce 75–100 mg/d albo UFH w dawce profilaktycznej. U kobiet obciążonych ryzykiem stanu przedrzucawkowego zaleca się ASA w małej dawce w okresie ciąży, począwszy od II trymestru.

U kobiet w ciąży ze świeżą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową zaleca się leczenie LMWH w dawce dostosowywanej (zamiast UFH lub antagonistów witaminy K) oraz kontynuację leczenia przeciwzakrzepowego przez co najmniej 6 tygodni po porodzie.

Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową: Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniu: Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, American College of Chest Physicians, Canadian Cardiovascular Society i American College of Cardiology, w swoich rekomendacjach wyrażają wątpliwości dotyczące zastosowania wnioskowanych substancji u kobiet w ciąży z zastawkami serca. Wyżej wymienione organizacje zwracają uwagę, terapia heparynami istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia wad wrodzonych płodu, wiąże się jednak ze zwiększeniem zagrożenia dla zdrowia matki a wybór odpowiedniej terapii powinien być indywidualną decyzją.

Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego: Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki zespołu antyfosfolipidowego. Tylko jedna rekomendacja autorstwa British Committee for Standards in Haematology dotyczy zastosowania substancji dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wnioskowanym wskazaniu. Pozostałe rekomendacje opracowane przez American College of Chest Physicians i Polskie Towarzystwo Ginekologiczne odnoszą się do kryteriów laboratoryjnych i klinicznych diagnostyki zespołu antyfosfolipidowego.

Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze): Odnaleziono 3 rekomendacje postępowania klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. Według rekomendacji postępowania klinicznego rewaskularyzacja jest optymalnym środkiem leczniczym u pacjentów z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych. Jeżeli nie można przeprowadzić interwencji wewnątrznaczyniowej lub chirurgicznej, lub zakończyła się ona niepowodzeniem, należy rozważyć leczenie farmakologiczne. Wytyczne ACCP 2012 rekomendują prostanoidy jako dodatek do terapii przeciwzakrzepowej (aspiryna w dawce 75-100 mg lub kłopidogrel 75 mg dziennie). Wytyczne TASC II 2007 stwierdzają jednak, że w ostatnich badaniach nie potwierdzono korzystnego wpływu prostanoidów na przeżywalność bez amputacji i nie ma obecnie

innych metod farmakoterapii, które można by polecać w leczeniu krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych.

Ostre zespoły wieńcowe - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL: Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne. Przedstawione rekomendacje dotyczą zastosowania substancji enoxaparinum natrium we wskazaniu: ostre zespoły wieńcowe - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL. Nie odnaleziono rekomendacji dla dalteparinum natrium, nadroparinum calcicum. Publikacje zostały opracowane przez: American College of Cardiology/American Heart Association, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polska Rada Resuscytacji. Wszystkie przedstawione rekomendacje były pozytywne

Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej): Cztery z pięciu odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego zalecają stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) w przypadkach urazów w obrębie kończyn dolnych leczonych za pomocą unieruchomienia i opatrunku gipsowego. Profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być zdecydowanie rozważona u pacjentów z urazem kończyny dolnej i współistniejącym czynnikiem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Sugeruje się stosowanie LMWH w dawce profilaktycznej przynajmniej do czasu zdjęcia opatrunku gipsowego lub ortezy, szczególnie u chorych ze złamaniem bliższej nasady kości piszczelowej oraz u chorych w podeszłym wieku i/lub otyłych. W chwili obecnej nie ma dowodów naukowych wykazujących różnice w efektywności i bezpieczeństwie poszczególnych LMWH stosowanych w dawkach profilaktycznych w przypadkach urazów leczonych za pomocą unieruchomienia i opatrunku gipsowego. Jedynie rekomendacje ACCP z 2012 roku nie zalecają profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z izolowanymi urazami kończyn dolnych wymagających unieruchomienia.

Zespół antyfosfolipidowy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy: Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania substancji dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy. Rekomendacje zostały opracowane przez: British Committee for Standards in Haematology, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, American Society of Hematology oraz polskie organizacje i towarzystwa naukowe. Wszystkie przedstawione rekomendacje były pozytywne.

Zespół antyfosfolipidowy w ciąży: Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, należy mieć na uwadze iż nie są one ściśle powiązane z wnioskowanym wskazaniem (zostały dołączone do raportu z uwagi na brak rekomendacji we wnioskowanym wskazaniu).

U ciężarnych z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym i utratami ciąż w przeszłości zaleca się stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego oraz heparyny drobnocząsteczkowej. Według rekomendacji NHS korzystanie z drobnocząsteczkowych heparyn w ciąży może być trudne z powodu zmian wagi podczas ciąży oraz ze względu na odmienne ryzyka krwawienia dla matki i płodu. Żadna z heparyn drobnocząsteczkowych nie jest obecnie zarejestrowana do stosowania w praktyce położniczej, ale z uwagi na znaczne dowody wspierające, takie użycie pozarejestacyjne wzrasta.

Według opinii NICE należy rozważyć zaproponowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych (lub niefrakcjonowane heparyny u pacjentów z niewydolnością nerek) kobietom w ciąży lub po porodzie w ciągu ostatnich 6 tygodni.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowań Agencji Oceny Technologii Medycznych: Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży. Raport skrócony Nr: AOTM-DS-434-4/2013, Warszawa, styczeń 2013 r; Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową. Raport skrócony Nr: AOTM-DS-434-9/2013, Warszawa, styczeń 2013 r; Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego. Raport skrócony Nr: AOTM-DS-434-10/2013, Warszawa, styczeń 2013 r; Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze). Raport skrócony Nr: AOTM-DS-434-11/2013, Warszawa, styczeń 2013 r; Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Ostre zespoły wieńcowe - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL. Raport skrócony Nr: AOTM-DS-434-13/2013, Warszawa, styczeń 2013 r; Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej). Raport skrócony Nr: AOTM-DS-434-17/2013, Warszawa, styczeń 2013 r; Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Zespół antyfosfolipidowy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy. Raport skrócony Nr: AOTM-DS-434-19/2013, Warszawa, styczeń 2013 r; Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancję czynną: enoxaparinum natricum, we wskazaniu: Zespół antyfosfolipidowy w ciąży. Raport skrócony Nr: AOTM-DS-434-21/2013, Warszawa, styczeń 2013 r;

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.