



Opinia Rady Przejrzystości
nr 380/2013 z dnia 30 grudnia 2013 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 uważa 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

Zarówno odnalezione rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.

Terapia pomostowa w okresie okołoperacyjnym jest rekomendowana i powszechnie praktykowana.

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 substancje czynne 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 pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
312	Dalteparinum natricum	Dalteparinum natricum, Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990776412	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne
313		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	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne
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		

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 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Według wytycznych ACCP (American College of Chest Physicians) terapia pomostowa (tj. leczenie w okresie okołoperacyjnym, gdy odstawiono leki będące antagonistami witaminy K (VKA)) opiera się na włączeniu heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) i heparyny niefrakcjonowanej (HNF) w dawce

terapeutycznej lub profilaktycznej w zależności od ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Szacuje się, że u 30% chorych, u których odstawiono VKA przed zabiegiem inwazyjnym, obserwuje się znaczne wahania INR w pierwszym miesiącu po ponownym włączeniu leku.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dalteparinum natricum: Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Uważa się, że niektóre przeciwzakrzepowe 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 przeciwzakrzepowe 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 przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. 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 wnioskowanych wskazaniach. W toku prac analitycznych otrzymano 3 odpowiedzi od ekspertów, w których nie wskazano technologii alternatywnych we wnioskowanych wskazaniach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Autorzy włączonego do analizy badania pierwotnego uznali, że terapia pomostowa nie jest konieczna podczas drobnych zabiegów w obrębie zębów i dziąseł; może jednak odgrywać rolę podczas większych zabiegów chirurgicznych i operacji.

Wyniki przeglądów systematycznych sugerują natomiast, że u pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym lub operacjom, u których zastosowano terapię pomostową okołozabiegowo, istnieje statystycznie większe ryzyko krwawień oraz podobne ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów bez pomostowania. Antykoagulacja pomostowa, szczególnie w dawkach terapeutycznych oraz u pacjentów bez ryzyka zakrzepu poddawanych procedurom medycznym, powinna być unikana w okresie okołozabiegowym. Wyniki badań sugerują także, iż podczas procedur inwazyjnych doustna antykoagulacja może stanowić bezpieczną alternatywę w porównaniu do pomostowania z udziałem heparyn. Należy zwrócić jednak uwagę, że metaanaliza w podgrupach w przeglądzie Ghanbari 2012 wykazała, że choć w badaniach obserwacyjnych terapia warfaryną była korzystniejsza niż pomostowanie, podobnych wyników nie obserwowano w badaniach RCT. W większości analiz zaznaczono, że ograniczenia metodologiczne nie pozwalają na jednoznaczne wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii pomostowej i wydanie rekomendacji w tym zakresie wymaga dalszych zadań.

Amerykańska Food and Drug Administration (FDA) w dniu 06.11.2013 wydała komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków przeciwzakrzepowych. FDA zaleca, by pracownicy służby zdrowia, dokładnie rozważyli czas umieszczenia i usuwania cewnika kręgosłupa u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, takie jak heparyny drobnocząsteczkowe i opóźnili terapię lekami przeciwzakrzepowymi przez pewien okres czasu po usunięciu cewnika.

W przypadku enoksaparyny, umieszczanie lub usuwanie cewnika kręgosłupa należy opóźnić o co najmniej 12 godzin po podaniu dawek profilaktycznych, takich jak te stosowane w zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich. Dłuższe opóźnienia (24 godz.) są odpowiednie w przypadku pacjentów przyjmujących wysokie dawki terapeutyczne enoksaparyny (1 mg / kg dwa razy na dobę lub 1,5 mg /

kg raz na dobę). Po zabiegu usunięcia cewnika, enoksaparyna, powinna być podana nie wcześniej niż po 4 godzinach od zabiegu.

Zdaniem FDA, takie postępowanie powinno zmniejszyć ryzyko krwawienia rdzenia kręgowego, a w konsekwencji pozwoli zmniejszyć ryzyko wystąpienia krwiaka zewnątrzoponowego lub rdzeniowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne niemożliwe było oszacowanie wpływu stosowania przedmiotowych technologii medycznych na budżet płatnika publicznego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych, z których 3 są autorstwa polskich towarzystw i organizacji naukowych. Rekomendacje zagraniczne zostały opracowane przez European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, American College of Chest Physicians, Heart Association European oraz Thrombosis Interest Group of Canada. Rekomendacje włączone do analizy dotyczyły zastosowania heparyny drobnocząsteczkowej w terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami. Zgodnie z cytowanymi rekomendacjami, dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum są zalecane w terapii pomostowej u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. ESC/EHRA/EAPCI, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz The Thrombosis Interest Group of Canada w swoich rekomendacjach wyrażają wątpliwości czy zasadne jest wprowadzanie okołoperacyjnej terapii pomostowej u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Odnaleziono 5 rekomendacji finansowych. Do analizy włączono 1 rekomendację PBAC, 2 rekomendację SMC oraz 2 rekomendację HAS. Wszystkie prezentowane rekomendacje finansowe dotyczyły refundacji substancji dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w innych wskazaniach niż będące przedmiotem zlecenia MZ. Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanych substancji czynnych we wskazaniu będącym przedmiotem zlecenia MZ.

Eksperci kliniczni uważają za słuszne dalsze finansowanie dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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 raportu skróconego Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-434-8/2013, 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 u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne, grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.