



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 158/2022 z dnia 24 października 2022 roku  
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną  
enoxaparinum natrium w zakresie wskazań do stosowania  
lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną enoxaparinum natrium we wskazaniach pozarejestacyjnych:*

- *terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL, przy czym Rada proponuje zastąpić określenie „antykoagulanty” sformułowaniem „antagonistami witaminy K”;*
- *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) – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL;*
- *krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL.*

**Uzasadnienie**

*W dniu 25 listopada 2019 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie zasadności kontynuacji refundacji enoksaparyny sodowej, jednej z heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w ww. wskazaniach nieuwzględnionych w ChPL.*

*Analiza badań z randomizacją i obserwacyjnych, opublikowanych w latach 2019-2022, nie ujawniła wyników podważających podstawowe korzyści ze stosowania HDCz jako grupy leków przeciwkrzepliowych w ww. wskazaniach,*

przy akceptowalnym ryzyku powikłań krwotocznych, co potwierdzają aktualne wytyczne towarzystw naukowych i organizacji takich jak ACCP, ESVS, NICE.

Najważniejsza zmiana w roli HDCz dotyczy strategii antykoagulacji pomostowej. Aktualne wytyczne nie zalecają stosowania terapii pomostowej za pomocą HDCz u większości chorych z migotaniem przedsionków leczonych antagonistami witaminy K (VKA), z wyjątkiem chorych obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowych oraz chorych z protezą mechaniczną zastawki serca (wytyczne ESC dotyczące postępowania w chorobie zastawkowej serca) a słabsze zalecenia odradzają takie postępowanie u chorych na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową leczonych HDCz. Nie zaleca się stosowania HDCz w antykoagulacji pomostowej u chorych leczonych bezpośrednio doustnymi antykoagulantami tj. apiksabanem, rywaroksabanem czy dabigatranem. W świetle aktualnych danych stosowanie HDCz zasadne jest jedynie u wybranych chorych leczonych VKA z bardzo wysokim ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych ze szczególnym uwzględnieniem – według zaleceń ESVS z 2021 roku - chorych onkologicznych oraz tych w pierwszych 3 miesiącach od rozpoznania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Według zaleceń opublikowanych w Chest w 2022 roku, nie zaleca się antykoagulacji pomostowej z użyciem m.in. HDCz u chorych leczonych VKA nawet w przypadku obecności protezy zastawkowej serca. Jednak europejskie zalecenia, w tym ESC z 2021 roku, rekomendują takie postępowanie z uwagi na wysokie ryzyko tętnicznych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Przekonujące dane, dokumentujące brak korzyści z pomostowej antykoagulacji inną HDCz – dalteparyną, pochodzą z badania z randomizacją BRIDGE, opublikowanego w 2015 roku, które wykazało, że antykoagulacja pomostowa za pomocą HDCz u chorych z migotaniem przedsionków, poddawanych procedurom inwazyjnym, zwiększa trzykrotnie ryzyko krwawień w ciągu 30 dni, nie wpływając na niewielkie ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Zatem we wskazaniu I HDCz, w tym enoksaparynę, powinno się stosować jedynie u chorych leczonych VKA obciążonych dużym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, gdy ryzyko groźnych w skutkach powikłań zakrzepowo-zatorowych równoważy zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych obserwowanych u pacjentów poddawanych terapii pomostowej HDCz.

W odniesieniu do wskazania II, wytyczne brytyjskie NICE z 2021 roku zalecają ocenę ryzyka zakrzepicy żylnych u chorych powyżej 16 roku życia z unieruchomieniem kończyny dolnej, co oznacza, że osoby ze zwiększonym ryzykiem takiego powikłania mogą odnieść korzyść ze stosowania HDCz w dawce profilaktycznej.

Wskazanie III do stosowania HDCz nie budzi wątpliwości jako leczenie z wyboru u kobiet w ciąży, u których rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, co dodatkowo potwierdzają zalecenia NICE 2019, wytyczne ESC z 2019 roku oraz ESVS z 2021 roku.

*Stosowanie heparyn, w tym HDCz, we wskazaniu IV u osób dorosłych oraz niemowląt i dzieci poniżej 2. roku życia jest zgodne z aktualnymi wytycznymi ESVS z 2020 roku.*

*W związku z powyższym Rada podtrzymuje wcześniejszą pozytywną opinię w zakresie refundacji enoksapryny we wszystkich przedmiotowych wskazaniach, zwracając uwagę, że wskazanie I dotyczy nie wszystkich doustnych antykoagulantów, ale jedynie VKA.*

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.49.2022 „Enoxaparinum natricum i nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia: 22.09.2022 r.