



Opinia Rady Przejrzystości

nr 343/2013 z dnia 9 grudnia 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, 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 natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego- leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego.

Uzasadnienie

Zespół antyfosfolipidowy w ciąży stanowi ryzyko żylnej choroby zakrzepowo zatorowej i zagrożenie dla płodu, a heparyny drobnocząsteczkowe to optymalny sposób profilaktyki jak i leczenia.

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 natriicum, enoxaparinum natriicum, 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 natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w 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	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
----------------	-------------------	---	----------------	--



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
312	Dalteparinum natrium	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	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
313		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml, 10 amp.- strz.a 0,2 ml, 5909990776511	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
314		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, 5909990776610	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
315		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml, 10 amp.a 4 ml, 5909990776719	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
316		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml, 10 amp.- strz.a 0,3 ml, 5909990949410	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
317		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml, 5 amp.- strz.a 0,5 ml, 5909990949519	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
318		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml, 5 amp.- strz.a 0,6 ml, 5909990949618	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
319		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml, 5 amp.- strz z igłą po 0,72 ml, 5909990949717	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
				antyfosfolipidowego
320		Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990958818	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
443	Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
444		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990048427	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
445		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990774821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
446		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990774920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
447		Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990775026	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
448		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990891429	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
449		Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990891528	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźniania wzrostu



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
				wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
744	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	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
745		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990075720	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
746		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, 5909990075829	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
747		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, 5909990716821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
748		Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990716920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
749		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 5909990836932	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
750		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXA/0,8ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, 5909990837038	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; Leczenie opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego
751		Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml,	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn	Leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży;



Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
		5909990837137	drobnocząsteczkowych	Leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; Leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych” 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

U podstaw wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu leży obniżony przepływ w obszarze krążenia maciczno-łożyskowego i płodowo-łożyskowego. Zmniejszony przepływ utrudnia wymianę matczyno-płodową, powodując przewlekłe niedotlenienie i zahamowanie jego wzrostu. Upośledzenie krążenia łożyskowego spowodowane jest zakrzepicą i patologiczną budową kosmków w przebiegu ciąży obciążonej IUGR. Stwierdzono, że w przypadkach wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania liczba naczyń w kosmkach jest mniejsza, naczynia mają mniej rozgałęzień, są węższe, występują liczne pętle, a w podścielisku kosmka przeważa kolagen i α -aktyna – kurczliwe białko mogące obniżać przepływ śródkosmkowy krwi. Do zmian zakrzepowych w obrębie kosmków predysponuje stan przedrzucawkowy, trombofilia wrodzona i zespół antyfosfolipidowy.

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 anti-Xa i anti-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne.

Nadroparinum calcicum

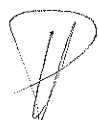
Charakteryzuje się dużą aktywnością anti-Xa (w zakresie 91-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anti-IIa. działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Alternatywne technologie medyczne

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. Eksperti kliniczni nie wskazali technologii alternatywnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz medycznych, odnaleziono jedno badanie dotyczące leczenia poronień nawykowych w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych (enoksaparyny). Nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie dalteparinum, enoxaparinum i nadroparinum w wskazaniach: zaburzenia krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. Włączone do analizy badanie było nierandomizowane, prospektywne, obejmujące populację wielkości 50 osób. Wyniki badania nie były istotne statystycznie. Sugerowały, że u kobiet otrzymujących LMWH dochodziło do poronień później, niż w grupie otrzymującej UFH. Dalsze badania są jednak niezbędne, aby ocenić wpływ heparyn drobnocząsteczkowych na leczenie poronień nawykowych w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. W badaniu nie zaobserwowano poważniejszych działań niepożądanych.



W ramach wyszukiwania dodatkowych doniesień w kwestii bezpieczeństwa stosowania danych substancji czynnych w/w wskazaniu nie natrafiono w bazach FDA, EMA, URPL na komunikaty bezpieczeństwa dotyczące danych zagadnień.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zaburzeniach krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnieniu wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, w leczeniu poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy oceny wpływu na budżet.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych i refundacyjnych.

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 opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-434-18/2013, 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 w zaburzeniach krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnieniu wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, w leczeniu poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. Grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.