



Opinia Rady Przejrzystości

nr 378/2013 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 wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S. U chorych z podejrzeniem niedoboru białek C i S nie można wykonać badań podczas stosowania VKA. Wprawdzie American Heart Association (2013) zaleca także odstawienie heparyn na 3-6 tygodni, ale w przypadkach dużego ryzyka zakrzepowego może to być niebezpieczne dla pacjenta, więc stosuje się terapię pomostową heparynami drobnocząsteczkowymi.*

**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		
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		
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

Białka C i białka S to endogenne antykoagulanty, które pośredniczą w utrzymaniu równowagi czynników krzepnięcia i utrzymaniu hemostazy. Białko C jest zależną od witaminy K glikoproteiną,

syntetyzowaną w wątrobie. Krąży w krwi jako nieaktywny prekursor enzymu. Białko C jest aktywowane przez trombinę związaną z trombomoduliną, białkiem błony komórki śródbłonkowej. Aktywne białko C jest proteazą serynową mającą działanie przeciwzakrzepowe poprzez inaktywację czynników krzepnięcia Va i VIIIa, (koniecznych do aktywacji czynnika X i generacji trombiny). Aktywność katalityczna aktywowanego białka C jest znacznie zwiększona przez zależne od witaminy K białko S, będące kofaktorem białka C. Funkcją białka S jest inaktywacja czynnika Va i czynnika VII. Czas półtrwania białka C i S to odpowiednio 8 i 30 godzin.

### **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 śródbłonka 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. Ekspert kliniczny nie wskazał technologii alternatywnej.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

W przeglądzie systematycznym Cohn 2012 autorzy podkreślają brak dostępnych badań RCT lub badań z grupą kontrolną dotyczących diagnostyki trombofilii. Wskazują na potrzebę przeprowadzenia badania RCT, które pozwoliłoby określić korzyści takiej diagnostyki w redukcji nawrotów żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Prace poglądowe wskazane przez eksperta są zgodne z przedstawionymi rekomendacjami klinicznymi. Publikacja Khor 2010 wskazuje dodatkowo, że doustna antykoagulacja powinna być przerwana na minimum 10 dni przed badaniem. W publikacji Wypasek 2013 zaznaczono natomiast, że w niektórych przypadkach należy rozważyć zastosowanie terapii pomostowej podczas diagnostyki niedoborów białka C i białka S alternatywnymi antykoagulantami, takimi jak heparyny drobnocząsteczkowe.

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 we wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy oceny wpływu na budżet.

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania heparyny we wskazaniu diagnostyka białka c i białka s. Rekomendacje kliniczne opracowane przez NHS i Fundację Udaru Mózgu wydały pozytywną opinię na temat oznaczania poziomu białka c i białka s w czasie stosowania terapii heparyną. Natomiast American Heart Association zaleca zaprzestanie terapii heparyną, co najmniej 3-6 tygodni przed badaniem.

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.

Ekspert kliniczny uważa za słuszne dalsze finansowanie dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S.

## **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-434-5/2013, 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: diagnostyka niedoboru białka C i białka S, grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.