



Opinia Rady Przejrzystości

nr 379/2013 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 rekomendacje kliniczne, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowanie dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową możliwością powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadawalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA; b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR; c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA. Także martwica skóry u leczonych VKA jest wskazaniem do zastąpienia jej heparyną, najczęściej drobnocząsteczkową.*

**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 pozarejestacyjne 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	Schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową możliwością powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA; b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR; c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.	
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			Enoxaparinum natricum, Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, 5909990048328
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 pozarejestacyjnych” 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**

Pochodne 4-hydroksykumaryny, czyli warfaryna, acenokumarol i fenoprokumon, są związkami o działaniu antagonistycznym do witaminy K (VKA). Pochodne te stosuje się jako leki pierwszego wyboru w przewlekłej profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób z migotaniem przedsionków, sztucznymi zastawkami serca oraz żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Przeciwwkrzepliwy efekt działania VKA polega na zahamowaniu aktywności enzymatycznej kompleksu reduktazy epoksydu witaminy K. Konsekwencją jest niedobór zredukowanej postaci witaminy K (hydroksychinonu), która jest niezbędna do g-karboksylacji zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia syntetyzowanych w wątrobie.

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Dalteparinum natricum: Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Uważa się, że niektóre przeciwwkrzeplowe 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 przeciwwkrzeplowe 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 przeciwwkrzeplowo 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.

## **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych u chorych wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych oraz u kobiet w ciąży wymagających przewlekłego leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) można rozważyć stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych. W świetle ostatnich badań nowe leki przeciwwkrzepliwie (rywaroksaban) mogą także stanowić alternatywę dla VKA, z wyjątkiem pacjentek ciężarnych. W przypadku niestabilności poziomu współczynnika czasu protrombinowego (INR) o nieustalanej przyczynie, w tym genetycznie uwarunkowanej tendencji do dużej zmienności tego parametru, czy też oporności na doustne antykoagulanty z grupy VKA, stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w profilaktyce nawrotu i długoterminowym leczeniu ŻChZZ powinno mieć miejsce jedynie w przypadku braku możliwości zastosowania innych metod terapeutycznych. Decyzja o rodzaju leczenia antykoagulacyjnego w profilaktyce wtórnej ŻChZZ przy użyciu HDCz powinna się opierać na indywidualnej ocenie czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak również na ocenie ryzyka powikłań krwotocznych i innych przeciwwskazań. Heparyny drobnocząsteczkowe i heparyna niefrakcjonowana są rekomendowane w przypadku wystąpienia martwicy skóry indukowanej przez VKA. Zaleca się natychmiastowe odstawienie doustnej antykoagulacji i włączenie heparyn niefrakcjonowanych (HNF) lub HDCz.

W ramach wyszukiwania dodatkowych doniesień w kwestii bezpieczeństwa stosowania danych substancji czynnych w/w wskazaniu nie odnaleziono w bazach FDA, EMA, URPL komunikatów 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: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową możliwością powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadawalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA; b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR; c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA niemożliwe było oszacowanie wpływu stosowania przedmiotowych technologii medycznych na budżet płatnika publicznego.

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

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne opracowane przez Scottish Intercollegiate Guidelines Network, European Society of Cardiology oraz 2 prace zbiorowe polskich towarzystw i organizacji naukowych. Rekomendacje włączone do analizy dotyczyły zastosowania substancji czynnych: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w przypadkach schorzeń, które wymagają przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K. Można do nich zaliczyć między innymi: powikłania zakrzepowo-zatorowe u osób z migotaniem przedsionków, sztucznymi zastawkami serca, zatorowość płucną oraz żylną chorobę zakrzepowo-zatorową. W przedstawionych rekomendacjach, jako najczęstsze przyczyny przeciwwskazań do stosowania VKA wymieniane są: współistniejący nowotwór, ciąża, nadmiernie podwyższony poziom INR a także powikłania krwotoczne, martwica skóry.

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 wnioskowanym wskazaniu.

Eksperti kliniczni uważają za słuszne dalsze finansowanie dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową możliwością powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadawalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA; b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR; c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

## **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-434-7/2013, 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: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA), grudzień 2013.

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

1. Nie dotyczy.