



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Dalteparinum natriicum,
Enoxaparinum natriicum,
Nadroparinum calcicum

we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.9.2018

Data ukończenia: 14. grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	12
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	12
3.2. Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe	14
3.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	14
3.2.2. Ismail 2016.....	14
3.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności	14
3.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	16
3.3. Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. – profilaktyka i leczenie	17
3.3.1. Opis badań włączonych do analizy.....	17
3.3.2. Badanie Bohnhoff 2016	17
3.3.2.1. Wyniki analizy skuteczności	17
3.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	18
3.3.1. Badanie Diab 2017	18
3.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności	19
3.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	20
3.3.2. Badanie Fan 2017.....	20
3.3.2.1. Wyniki analizy skuteczności	21
3.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	21
3.3.3. Badanie Israel 2018	21
3.3.3.1. Wyniki analizy skuteczności	22
3.3.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	22
3.3.4. Badanie Rebelo 2016	22
3.3.4.1. Wyniki analizy skuteczności	22
3.3.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	23
3.3.5. Badanie Smith 2017	23
3.3.5.1. Wyniki analizy skuteczności	23
3.3.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	24
3.4. Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe	25
3.4.1. Opis badań włączonych do analizy.....	25
3.4.2. Badanie Alzghari 2017.....	25
3.4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	26
3.4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
3.4.3. Badanie Horstman 2018	28
3.4.3.1. Wyniki analizy skuteczności	28
3.4.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
3.4.4. Badanie Khorana 2017	28

3.4.4.1.	Wyniki analizy skuteczności	29
3.4.4.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
3.4.5.	Badanie Mantia 2017	31
3.4.5.1.	Wyniki analizy skuteczności	31
3.4.5.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
3.4.6.	Badanie Nam 2017	33
3.4.6.1.	Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
3.4.7.	Badanie Ozaslan 2018	34
3.4.7.1.	Wyniki analizy skuteczności	35
3.4.7.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
3.5.	Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	36
4.	Źródła	39
5.	Załączniki	41
5.1.	Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	41
5.2.	Strategia wyszukiwania publikacji	45
5.2.1.	<i>Dalteparinum, Enoxaparinum, Nadroparinum</i>	45
5.3.	Zestawienie wskazań zarejestrowanych	45

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-33/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 22/2016 z dn. 25.01.2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne *dalteparinum natricum*, *enoxaparinum natricum*, *nadroparinum calcicum* we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka;
- niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka;
- zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie;
- choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową;
- ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL;
- schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające 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,
 - d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 21-22.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie Agencji nr AOTMiT-OT-434-33/2015.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne,
- europejskie i/lub międzynarodowe: *European Society of Cardiology, European Thrombosis and Haemostasis Alliance Launches, European Society of Gynecology, European Society for Medical Oncology, World Heart Federation, International Society of Cardiovascular Translational Research, International Society of Thrombosis and Haemostasis, The International Gynecologic Society, European League against Rheumatism* oraz *TripDataBase*.

Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono dwie wytyczne praktyki klinicznej: europejskie *European Society of Cardiology (ESC)* z 2018 roku dotyczące postępowania z kobietami z chorobą sercowo-naczyniową w ciąży, jednak nie odnaleziono żadnych informacji na temat profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego w zespole antyfosfolipidowym oraz wytyczne europejskie *European League Against Rheumatism (EULAR)* z 2017 roku dotyczące zdrowia kobiety, planowania rodziny, rozrodu wspomaganego, ciąży oraz okresu menopauzy u pacjentek z toczniem rumieniowatym układowym i/lub zespołem antyfosfolipidowym.

Wytyczne EULAR rekomendują stosowanie heparyn z aspiryną w niskiej dawce u pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym związanym z toczniem rumieniowatym układowym oraz u kobiet z pierwotnym zespołem antyfosfolipidowym rekomendowane jest zastosowanie terapii skojarzonej, aspiryna w niskiej dawce z heparyną, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań w ciąży. Nie wskazano jaki rodzaj heparyny jest rekomendowany, jednak wskazano, że ze względów praktycznych preferowane są heparyny drobnocząsteczkowe.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EULAR, 2017 (Świat)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zdrowia kobiety, planowania rodziny, rozrodu wspomaganego, ciąży oraz okresu menopauzy u pacjentek z toczniem rumieniowatym układowym i /lub zespołem antyfosfolipidowym.</p> <p>W wytycznych wskazano m.in., że u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym związanym z toczniem rumieniowatym układowym oraz u kobiet z pierwotnym zespołem antyfosfolipidowym rekomendowane jest zastosowanie terapii skojarzonej, aspiryna w niskiej dawce z heparyną, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań w ciąży (1/A).</p> <p>Nie wskazano jaki rodzaj heparyny jest rekomendowany. W tekście wytycznych wskazano, że istotne statystycznie wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, wskazujące na skuteczność takiej prewencji wystąpienia powikłań w ciąży u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym, są dostępne tylko dla heparyny niefrakcjonowanej. Wskazano również, że nie mniej jednak, heparyny drobnocząsteczkowe są preferowane ze względów praktycznych i że wykazały podobną skuteczność do heparyny niefrakcjonowanej w badaniach prospektywnych.</p> <p><i>Metodyka:</i> przegląd systematyczny literatury i panel ekspertów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> zadeklarowano brak konfliktu interesów.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>1 – dostępne dowody są silne i obejmują spójne wyniki z dobrze zaprojektowanych i dobrze przeprowadzonych badań (co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne lub metaanaliza randomizowanych badań klinicznych)</p> <p>2 – dostępne dowody są wystarczające do określenia efektu, ale pewność w wyciąganiu wniosków jest ograniczona przez takie czynniki jak: wielkość badanej próby, jakość poszczególnych badań, niespójność</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wyników pomiędzy pojedynczymi badaniami, ograniczenie wiarygodności zewnętrznej (badania kontrolowane nierandomizowane)</p> <p>3 – dostępność danych jest ograniczona lub dostępne dane są niewystarczające w związku z ograniczoną wielkością próby, poważne błędy w zaprojektowaniu badania, niespójność wyników pomiędzy pojedynczymi badaniami, brak danych dla istotnych punktów końcowych (badania opisowe, takie jak: badania porównawcze, badania korelacyjne, badania kliniczno-kontrolne)</p> <p>Stopień rekomendacji:</p> <p>A – na podstawie poziomu dowodów 1., bez zastrzeżeń odnośnie ich walidacji</p> <p>B – na podstawie poziomu dowodów 1. przy pewnych wątpliwościach odnośnie poziomu ich walidacji lub rekomendacje ekstrapolowane z poziomu dowodów 1. lub na podstawie poziomu dowodów 2. (bez wątpliwości odnośnie poziomu ich walidacji)</p> <p>C – na podstawie poziomu dowodów 1. lub 2. przy pewnych wątpliwościach odnośnie ich walidacji lub rekomendacje ekstrapolowane z poziomu dowodów 2. lub na podstawie dowodów poziomu 3. (bez wątpliwości odnośnie poziomu ich walidacji)</p> <p>D – opinia ekspertów lub dane pochodzące z literatury, która nie dotyczy tocznia rumieniowatego układowego / zespołu antyfosfolipidowego lub na podstawie dowodów poziomu 3. przy pewnych wątpliwościach odnośnie ich walidacji</p>

Zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych klinicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Niedobór białka C lub białka S – diagnostyka

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych klinicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. – profilaktyka i leczenie

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych klinicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono wytyczne światowe *International Society on Thrombosis and Haemostasis* z 2016 roku (ISTH).

W wytycznych wskazano, że zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (w rekomendacjach nie odnoszono się do konkretnej substancji czynnej) wśród pacjentów z chorobą nowotworową, w przypadkach innych niż określone w ChPL, może dotyczyć:

- profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddanych terapii onkologicznej w przypadku: pacjentów z ograniczoną mobilnością przyjętych do szpitala, u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki / rakiem płuc z niskim ryzykiem krwawienia, u pacjentów leczonych talidomidem i lenalidomidem w połączeniu ze steroidami lub innymi terapiami ogólnoustrojowymi;
- u pacjentów z nowotworem oraz łagodną trombocytopenią (miano płytek krwi >80 g/L) można zastosować farmakologiczną profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w przypadku pacjentów z mianem płytek krwi <80 g/L profilaktyka taka może być wzięta pod uwagę, ale jedynie po przeanalizowaniu indywidualnie każdego przypadku oraz przy ścisłym monitorowaniu;
- leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz jej nawrotu (wskazanie off-label dla dalteparyny oraz *enoxaparinum* – ChPL dla dalteparyn zawierają wskazanie rejestracyjne takie jak: przewlekłe leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w celu zmniejszenia nawrotów tej choroby

u pacjentów z chorobami nowotworowymi; ChPL dla enoksaparynu nie zawierają wskazania zarejestrowanego jakim jest leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej);

- leczenie zakrzepicy wywołanej obecnością cewnika naczyniowego.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ISTH, 2016 (Świat)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia i profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u osób chorych na nowotwór</p> <p>W wytycznych opisano m.in. zalecenia dotyczące profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddanych terapii onkologicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wytyczne zalecają profilaktykę heparyną drobnocząsteczkową, heparyną niefrakcjonowaną lub fondaparyną u pacjentów z leczeniem onkologicznym z ograniczoną mobilnością, lub którzy zostali przyjęci do szpitala (1B), • profilaktyka pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej polegająca na podawaniu heparyny drobnocząsteczkowej, antagonisty witaminy K lub bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecana jako postępowanie rutynowe w tej grupie chorych (1B), • farmakologiczna profilaktyka pierwotna choroby zakrzepowo-zatorowej z wykorzystaniem heparyny drobnocząsteczkowej jest zalecana w przypadku pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem trzustki leczonych ogólnoustrojową terapią przeciwnowotworową, którzy mają niskie ryzyko wystąpienia krwawienia (1B), • farmakologiczna profilaktyka pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej może być rozważona w przypadku pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płuc leczonych ogólnoustrojową terapią przeciwnowotworową, którzy mają niskie ryzyko wystąpienia krwawienia (2C) – nie wskazano preparatów, jakimi ta profilaktyka miałaby być prowadzona, jednak wskazano preferowaną drogę podawania – iniekcje podskórne, • u pacjentów leczonych talidomidem i lenalidomidem w połączeniu ze steroidami, lub innymi ogólnoustrojowymi terapiami przeciwnowotworowymi, lub obydwojema, farmakologiczna profilaktyka pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest rekomendowana (1A). W tym przypadku można zastosować antagonistę witaminy K w niskich dawkach lub w dawkach terapeutycznych, heparynę drobnocząsteczkową w dawkach profilaktycznych lub kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach – wszystkie one wykazują w tej sytuacji klinicznej podobną skuteczność w odniesieniu do zapobiegania wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (2C). W wytycznych wskazano, że preferowaną drogą podania są iniekcje skórne. <p>W wytycznych opisano m.in. profilaktykę przeciwzakrzepową, u pacjentów onkologicznych zagrożonych powstaniem zakrzepu związanego z cewnikiem naczyniowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • użycie antykoagulantów, jako rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej, u pacjentów onkologicznych zagrożonych powstaniem zakrzepu związanego z cewnikiem naczyniowym nie jest rekomendowane (1A). <p>W wytycznych opisano m.in. postępowanie w sytuacjach wyjątkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z rakiem oraz guzem mózgu, którzy nie będą przechodzić zabiegu chirurgicznego nie jest zalecana (1B), • u pacjentów z nowotworem oraz łagodną trombocytopenią (miano płytek krwi > 80g/L) można zastosować farmakologiczną profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku pacjentów z mianem płytek krwi <80 g/L profilaktyka taka może być wzięta pod uwagę, ale jedynie po przeanalizowaniu indywidualnie każdego przypadku oraz przy ścisłym monitorowaniu (najlepsza praktyka kliniczna, brak dowodów naukowych oraz stosunek pożądaných i niepożądaných efektów uzależniony od ryzyka krwawienia vs ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej). <p>W wytycznych opisano m.in. postępowanie w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – odniesiono się do zastosowania heparyny drobnocząsteczkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze 10 dni terapii: heparyny drobnocząsteczkowe są rekomendowane w początkowym leczeniu potwierdzonej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z nowotworem (1B). W wytycznych wskazano, że zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej jest łatwiejsze niż heparyny niefrakcjonowanej – rekomendowany jest schemat z jednym podaniem heparyny drobnocząsteczkowej dziennie, ewentualnie dwoma podaniami na dzień jeżeli jest to wymagane u danego pacjenta. W opisywanej sytuacji klinicznej można również zastosować fondaparynę lub heparynę niefrakcjonowaną (2D), • od 10. dnia do 3 miesiąca terapii oraz terapia długoterminowa (>3 miesięcy): <ul style="list-style-type: none"> ✓ heparyny drobnocząsteczkowe są bardziej preferowane niż antagoniści witaminy K w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z nowotworem (1A), ✓ heparyny drobnocząsteczkowe powinny być stosowane minimum 3 miesiące w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z nowotworem (1A)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>✓ po upływie 3-6 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego (heparyna drobnocząsteczkowa, witamina K, bezpośredni doustny lek przeciwzakrzepowy), decyzja o jego zaprzestaniu lub kontynuacji powinna być oparta o indywidualną ocenę danego pacjenta (najlepsza praktyka kliniczna, brak dowodów naukowych).</p> <p>W wytycznych opisano m.in. leczenie nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z nowotworem przyjmujących leczenie przeciwzakrzepowe. Wskazano, że można rozważyć, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów leczonych heparyną drobnocząsteczkową: zwiększenie dawki o 20-25%, • u pacjentów leczonych antagonistą witaminy K: zmiana leczenia na heparynę drobnocząsteczkową (najlepsza praktyka kliniczna, oparta na dowodach naukowych bardzo niskiej jakości oraz nieznanym stosunku efektów pożądanym do niepożądanych). <p>W wytycznych opisano m.in. leczenie potwierdzonej zakrzepicy wywołanej obecnością cewnika naczyniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu objawowej zakrzepicy wywołanej obecnością cewnika naczyniowego leczenie przeciwzakrzepowe jest wskazane przez okres minimum 3 miesięcy – sugeruje się zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (najlepsza praktyka kliniczna). <p>Metodyka: <i>przeгляд systematyczny literatury i panel ekspertów.</i> <i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i></p>
	<p>Poziom dowodów:</p> <p>A – jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania w tym zakresie zmieniły ocenę efektu B – jest prawdopodobne, że dalsze badania będą miały znaczący wpływ na ocenę efektu i mogą ją zmienić C – jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały znaczący wpływ na ocenę efektu i jest prawdopodobne, że ją zmienią D – jakakolwiek ocena jest bardzo niepewna</p> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>Rekomendacja silna (stopień 1.) – panel ekspertów jest pewien, że przy przestrzeganiu danej wytycznej pożądanym efektem przewyższy efekt niepożądany Rekomendacja słaba (stopień 2.) – panel ekspertów uważa, że przy przestrzeganiu danej wytycznej efekt pożądanym najprawdopodobniej przewyższy efekt niepożądany, jednak nie jest tego pewien Najlepsza praktyka kliniczna – wskazywana w przypadku braku jednoznacznych dowodów naukowych oraz w przypadku nieokreślonego stosunku pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi efektami. Ocena została wydana w oparciu o doświadczenie oraz konsensus międzynarodowych ekspertów</p>

Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono: wytyczne europejskie *European Society of Cardiology (ESC)* z 2018 r. dotyczące postępowania z kobietami w ciąży z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

W odnalezionych wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia kobiet w ciąży z chorobami zastawkowymi serca (ze zwężeniem zastawki mitralnej i aortalnej, niedomykalnością zastawki mitralnej i trójdzielnej oraz postępowaniu w przypadku wszczępionej sztucznej zastawki serca). Zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych zostało wymienione jako jedno z możliwych do zastosowania w przypadku: zwężenia zastawki mitralnej przy współwystępowaniu napadowego lub przetrwałego migotania przedsionków, zakrzepów w przedsionku lub w przypadku występujących wcześniej epizodów zakrzepowych oraz u kobiet z wszczępioną sztuczną mechaniczną zastawką serca. Wśród heparyn drobnocząsteczkowych możliwych do zastosowania wśród pacjentek z wszczępioną sztuczną mechaniczną zastawką serca wytyczne wymieniają: *enoxaparinum* i *dalteparinum*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESC, 2018 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania z kobietami w ciąży z chorobami układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia kobiet w ciąży z chorobami zastawkowymi serca (ze zwężeniem zastawki mitralnej i aortalnej, niedomykalnością zastawki mitralnej i trójdzielnej oraz postępowaniu w przypadku wszczepionej sztucznej zastawki serca).</p> <p>Zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych zostało wymienione, jako jedno z możliwych do zastosowania w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwężenia zastawki mitralnej – zaleca się wprowadzenie terapii przeciwzakrzepowej (antagonista witaminy K, heparyna drobnocząsteczkowa lub heparyna niefrakcjonowana) w przypadku współwystępowania napadowego lub przetrwałego migotania przedsionków, zakrzepów w przedsionku lub w przypadku występujących wcześniej epizodów zakrzepowych (IC), • wszczepionej sztucznej, mechanicznej zastawki serca: <ul style="list-style-type: none"> ✓ w przypadku wysokich dawek antagonisty witaminy K: <ul style="list-style-type: none"> ○ przyjmowanie antagonisty witaminy K kontynuować aż do poróżnienia, ○ w I. trymestrze ciąży: kontynuować przyjmowanie antagonisty witaminy K oraz monitorować wskaźnik INR co najmniej 2 razy w tygodniu (IIb) lub zamienić w warunkach szpitalnych na heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie (kontrola aPTT ≥ 2 razy) (IIa) lub zamienić w warunkach szpitalnych na heparynę drobnocząsteczkową podawaną dwa razy dziennie, przy zachowaniu ścisłego monitorowania (IIa), ○ w II./III. trymestrze ciąży: kontynuować przyjmowanie antagonisty witaminy K wraz z kontrolą wskaźnika INR co najmniej 2 razy w tygodniu (IIa) lub zamienić w warunkach szpitalnych heparynę drobnocząsteczkową / heparynę niefrakcjonowaną na antagonistę witaminy K – w momencie osiągnięcia pożądanego poziomu wskaźnika INR kontrolować go co najmniej 2 razy w tygodniu (IIa) lub kontynuować przyjmowanie heparyny drobnocząsteczkowej 2 razy dziennie, przy zachowaniu ścisłego monitorowania (IIb), ○ w 36. tygodniu ciąży: zamiana w warunkach szpitalnych na heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie (kontrola aPTT ≥ 2 razy) (I) lub zamiana w warunkach szpitalnych na heparynę drobnocząsteczkową podawaną 2 razy dziennie lub kontynuacja heparyny drobnocząsteczkowej podawanej 2 razy dziennie, przy zachowaniu ścisłego monitorowania (I), ○ 36 godzin przed planowanym porodem: heparyna niefrakcjonowana podawana dożylnie (kontrola aPTT ≥ 2 razy) (I), ○ poród: zaprzestać podawanie heparyny niefrakcjonowanej na 4-6 godzin przed porodem oraz kontynuować od 4-6 godziny po porodzie (jeżeli nie wystąpiło krwawienie). ✓ w przypadku niskich dawek antagonisty witaminy K: <ul style="list-style-type: none"> ○ przyjmowanie antagonisty witaminy K kontynuować aż do poróżnienia, ○ w I. trymestrze ciąży: kontynuować przyjmowanie antagonisty witaminy K oraz monitorować wskaźnik INR co najmniej 2 razy w tygodniu (IIa) lub zamienić w warunkach szpitalnych na heparynę drobnocząsteczkową podawaną dwa razy dziennie, przy zachowaniu ścisłego monitorowania (IIb) lub zamienić w warunkach szpitalnych na heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie (kontrola aPTT ≥ 2 razy) (IIb), ○ w II./III. trymestrze ciąży: kontynuować przyjmowanie antagonisty witaminy K, z kontrolą wskaźnika INR co najmniej 2 razy w tygodniu (I) lub zamienić w warunkach szpitalnych podawanie heparyny drobnocząsteczkowej / heparyny niefrakcjonowanej na antagonistę witaminy K – w momencie osiągnięcia pożądanego poziomu wskaźnika INR kontrolować go co najmniej 2 razy w tygodniu (I), ○ w 36. tygodniu ciąży: zamiana w warunkach szpitalnych na heparynę niefrakcjonowaną podawaną dożylnie (kontrola aPTT ≥ 2 razy) (I) lub zamiana w warunkach szpitalnych na heparynę drobnocząsteczkową podawaną 2 razy dziennie, przy zachowaniu ścisłego monitorowania (I), ○ 36 godzin przed planowanym porodem: heparyna niefrakcjonowana podawana dożylnie (kontrola aPTT ≥ 2 razy) (I), ○ poród: zaprzestać podawanie heparyny niefrakcjonowanej na 4-6 godzin przed porodem oraz kontynuować od 4-6 godziny po porodzie (jeżeli nie wystąpiło krwawienie). <p>Wśród heparyn drobnocząsteczkowych możliwych do zastosowania wśród pacjentek z wszczepioną sztuczną, mechaniczną zastawką serca wytyczne wymieniają: <i>enoxaparinum</i> i <i>dalteparinum</i></p> <p>Metodyka: <i>przeгляд systematyczny literatury</i>.</p> <p>Źródło finansowania: <i>środki własne European Society of Cardiology</i>.</p> <p>Klasa dowodów:</p> <p>I – dowody I / lub ogólna zgodność na to, że dane leczenie / procedura przynoszą korzyści, są przydatne i skuteczne (leczenie / procedura jest rekomendowane)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>II – sprzeczne dowody i / lub rozbieżność ogólnej opinii na temat przydatności / skuteczności danego leczenia / procedury</p> <p>Ila – dowody / opinie przemawiają w większości za przydatnością / skutecznością (leczenie / procedura powinny być rozważone)</p> <p>IIb – przydatność / skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody / opinie (leczenie / procedura mogą być rozważone)</p> <p>III – dowody i / lub ogólna zgodność na to, że dane leczenie / procedura nie jest przydatne / skuteczne a w niektórych przypadkach może być szkodliwe (leczenie / procedura nie są rekomendowane)</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>A – dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz</p> <p>B – dane pochodzą z jednego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych</p> <p>C – dane pochodzące z konsensusu ekspertów i / lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</p>

Ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono: wytyczne europejskie *European Society of Cardiology (ESC_2)* z 2017 roku oraz polskie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK_4) z 2017 roku, które są zaaprobowanym i przetłumaczonym dokumentem ESC z 2017 roku.

Wytyczne te dotyczą leczenia ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST, nie mniej jednak nie odnoszą się do zastosowania dalteparyny ani nadroparyny. Wskazują jedynie na możliwość zastosowania m.in. *enoxaparinum* w leczeniu świeżego zawału mięśnia sercowego, co dla *enoxaparinum* jest wskazaniem zarejestrowanym.

W wytycznych zidentyfikowanych w ramach aktualizacji nie odnaleziono informacji na temat zastosowania *enoxaparinum*, *dalteparinum* ani *nadroparinum* w ocenianym wskazaniu off-label: ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA)

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono: wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC / EACTS)* z 2017 roku, przetłumaczone i zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK_2), wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Society for Vascular Surgery (ESC / ESVS)* z 2017 roku, przetłumaczone i zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK_3) oraz wytyczne europejskie *European Society of Cardiology / European Heart Rhythm Association / European Stroke Organisation (ESC / EHRA / ESO)* z 2016 roku, przetłumaczone i zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK).

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych tylko w jednych odniesiono się do możliwości zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych w ocenianym wskazaniu off-label: „schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na: powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, częste nieterapeutyczne lub nadmierne podwyższone wartości INR, obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA”. Wskazano w nich, że leczenie pomostowe z zastosowaniem dawek terapeutycznych heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny drobnocząsteczkowej jest zalecane w sytuacji, gdy należy przerwać terapię antagonistą witaminy K. W wytycznych nie wskazano konkretnej substancji czynnej, odniesiono się tylko ogólnie do grupy, jaką są heparyny drobnocząsteczkowe.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESC / EACTS, 2017 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zastawkowych wad serca.</p> <p>Wytyczne opisują m.in. wskazania dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z protezą zastawkową lub po naprawie zastawki. W przypadku protez mechanicznych wskazano, że doustne leczenie przeciwkrzepliwe z zastosowaniem antagonisty witaminy K jest zalecane do końca życia u wszystkich tych pacjentów (IB), natomiast leczenie pomostowe z zastosowaniem dawek terapeutycznych heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny drobnocząsteczkowej jest zalecane w sytuacji, gdy należy przerwać terapię antagonistą witaminy K (IC).</p> <p>Metodyka: <i>przegląd systematyczny literatury.</i></p> <p>Źródło finansowania: <i>środki własne European Society of Cardiology.</i></p> <p>Klasa i poziom dowodów: patrz tabela nr 3 niniejszego opracowania</p>
<p>PTK_2, 2017 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zastawkowych wad serca (zaaprobowany i przetłumaczony dokument ESC / EACTS z 2017 roku).</p> <p>J.w.</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancje czynne *dalteparinum natricum*, *enoxaparinum natricum* i *nadroparinum calcicum* w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.11.2018 r. w bazie informacji medycznej Medline (via PubMed). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 07.01.2016 r. r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-33/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja – osoby z następującymi wskazaniami:

- zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka;
- niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka;
- zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie;
- choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową;
- ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL;
- schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające 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,
 - d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA

Interwencja: heparyny drobnocząsteczkowe (*dalteparinum*, *enoxaparinum*, *nadroparinum*)

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (*dalteparinum*, *enoxaparinum*, *nadroparinum*) w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: w pierwszej kolejności włączano najnowsze badania o najwyższym stopniu referencyjności tj. przeglądy systematyczne RCT (z/bez metaanalizy). W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych włączano kolejno badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. Wykluczano badania typu opis przypadku lub seria przypadków, nieukończone trwające badania kliniczne, dla których nie były dostępne wyniki oraz badania w fazie przedklinicznej.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

Przeprowadzono bardzo czułe wyszukiwanie, w którym wśród słów kluczowych uwzględniono jedynie nazwy substancji czynnych i nazwy handlowe preparatów zawierających oceniane heparyny. Nie ograniczono wyszukiwania do jednostek chorobowych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz *Załącznik 5.2.1.*) odnaleziono 479 abstraktów, zaś do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano **120** publikacji. Tak duża liczba

publikacji wynikała z licznych wątpliwości interpretacyjnych, co do zakresu wskazań on lub off-label ocenianych heparyn (zakres wskazań zarejestrowanych przedstawiono w rozdz. 5.3.).

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Nie odnaleziono również żadnych dowodów naukowych, spełniających kryteria włączenia do opracowania, dla następujących wskazań:

- zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka;
- niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka;
- terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową;
- ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL;
- schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające 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,
 - d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Odnaleziono jedynie dowody naukowe dla następujących wskazań

- zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
- zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie;
- choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe.

Opisano je w rozdziałach poniżej.

3.2. Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

3.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Dla jednej z trzech ocenianych heparyn (*enoxaparinum*) refundowanych wg Obwieszczenia MZ z 26.10.2018 r. w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym, tj.: „zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe” odnaleziono jedno pierwotne badanie - kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją – *Ismail 2016*. Dla *nadroparinum* i *dalteparinum* nie odnaleziono żadnego badania.

3.2.2. Ismail 2016

Celem RCT *Ismail 2016* była ocena skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej stosowanej przed zajęciem w ciążę i wyników zdrowotnych w czasie ciąży u pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym, u których obserwowano wcześniejsze samoistne poronienia. Metodyka badania została przedstawiona w tabeli poniżej.

Kobiety, którym w trakcie badania udało się zajść w ciążę miały przeprowadzane badania płodu od momentu zarejestrowania bicia serca do 38 tyg. ciąży, 24 godz. przed indukcją porodu lub 12 godz. przed podaniem znieczulenia przed przeprowadzeniem cesarskiego cięcia. Kobiety, którym nie udało się zajść w ciążę miały podawane leczenie (interwencja lub placebo) do czasu wystąpienia pierwszego dnia miesiączki. Leczenie było zatrzymywane w czasie fazy folikularnej i kontynuowane w następnej fazie lutealnej. Wszystkie kobiety otrzymywały suplementację: kwas foliowy i wapń.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do raportu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Ismail 2016</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d. nt. Źródła finansowania, zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: jednoośrodkowe (Egipt), - liczba ramion: 2, - randomizacja: komputerowa, - zaślepienie: potrójne (pacjenci, badacze i statystycy), - typ hipotezy: <i>superiority</i>, - okres obserwacji: od momentu zarejestrowania bicia serca płodu do porodu - interwencja: <i>enoxaparinum</i> 40 mg s.c. + aspiryna 81 mg p.o podawane od momentu zarejestrowania bicia serca płodu do 36 tyg. ciąży, a następnie kontynuacja leczenia 6 tyg. po porodzie, placebo 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Kobiety z zespołem antyfosfolipidowym i min 3 samoistnymi, konsekwentnymi poronieniami w ≤13 tyg. ciąży lub z min 2 samoistnymi poronieniami w 13-24 tyg. ciąży z tym samym partnerem.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (m.in.):</u> Trombofilia, zdarzenia zakrzepowozatorowe, tendencje do krwawień, nadwrażliwość na <i>enoxaparinum</i> lub aspirynę, wrodzone wady macicy, niewydolność szyjki macicy, niekontrolowana cukrzyca, kobiety, które zaszyły w ciążę za pomocą technik reprodukcyjnych</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> <i>enoxaparinum</i> + aspiryna: 90 os., placebo: 90 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek żywych urodzeń po 24 tyg. ciąży, odsetek ciąż w punktach czasowych: 0-6 mies. i 6-12 mies.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u> Odsetek samoistnych poronień w I i II trymestrze ciąży, krwawienia z dróg rodnych w czasie ciąży, stan przedrzucawkowy, nadciśnienie związane z ciążą, odklejenie się łożyska, poród przedwczesny, ograniczenie wzrostu wewnątrzmacicznego, zdarzenia niepożądane</p>

3.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Ze 180 kobiet (po 90 w każdej z grup) po 5 z każdej grupy zostało utraconych z okresu obserwacji, zaś jedna osoba z grupy interwencji przerwała leczenie w 12 tyg. ciąży. Badanie ukończyło ostatecznie 84 os. z grupy interwencji i 85 os. z grupy kontrolnej.

Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie charakterystyki demograficznej (z wyjątkiem istotnej statystycznie [$p=0,003$] różnicy w wieku kobiet w grupie badanej [średnia: 25,5 lat, SD=4,7] i kontrolnej [średnia 27,6 lat; SD=4,8] – kobiety w grupie kontrolnej były istotnie statystycznie

starsze) i klinicznej (z wyjątkiem liczby wcześniejszych samoistnych poronień – kobiety w grupie kontrolnej miały ich istotnie statystycznie [$p=0,002$] więcej – [średnio 3,8; SD=1,2] niż kobiet w grupie interwencji – średnio 3,2 [SD=1,4]).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był odsetek żywych urodzeń po 24 tyg. ciąży. W grupie badanej zarejestrowano nieistotnie statystycznie ($p=0,25$) więcej żywych urodzeń (67 żywych urodzeń/90 kobiet, tj. 74%), niż w grupie kontrolnej (59 żywych urodzeń/90 kobiet, tj. 66%). Autorzy publikacji podają dwa współczynniki ryzyka względnego dla tego punktu końcowego, bez podania wyjaśnienia, stąd odstąpiono od przedstawiania tych współczynników.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był także odsetek ciąż w punktach czasowych: 0-6 mies. i 6-12 mies. trwania badania. W czasie od rozpoczęcia badania do 6 mies. (0-6 mies.) zanotowano istotnie statystycznie ($p=0,02$) więcej ciąż u kobiet z grupy badanej – 50 ciąż na 90 kobiet (56%) niż u kobiet z grupy kontrolnej - 30 ciąż na 90 kobiet (33%).

W czasie od 6 do 12 mies. badania zaobserwowano, że w grupie badanej było nieistotnie statystycznie więcej ($p=0,52$) ciąż (tj. wystąpiły 32 ciążę, wg autorów publikacji stanowiło to 36%) niż w grupie kontrolnej, gdzie wystąpiło 35 ciąż (wg autorów publikacji stanowiło to 39%). W opinii analityków Agencji podane odsetki są nieprawidłowe, gdyż podano je z przeliczeniem na wszystkie kobiety w danej grupie biorące udział w badaniu, nie zaś z przeliczeniem na kobiety, które jeszcze w ciąży nie są lub były, ale już nie są i mają szansę zajść w ciążę ponownie. Dla przykładu: w grupie interwencji, gdzie było 90 kobiet – 50 zaszło w ciążę do 6 mies. badania. Zatem w okresie 6-12 mies. tylko 40 kobiet ma szansę zajść w ciążę i 32 z nich w ciążę zachodzi, co stanowi odsetek 80%. W grupie kontrolnej, gdzie było 90 kobiet – 30 zaszło w ciążę do 6 mies. badania. Zatem w okresie 6-12 mies. tylko 60 kobiet ma szansę zajść w ciążę i 35 z nich w ciążę zachodzi, co stanowi odsetek 58%.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- W grupie interwencji zaobserwowano 8 (9%), zaś w grupie kontrolnej 20 (22%) samoistnych poronień w I trymestrze ciąży.
- W grupie interwencji zaobserwowano 6 (7%), zaś w grupie kontrolnej 10 (11%) samoistnych poronień w II trymestrze ciąży.

Ogółem, samoistne poronienia obserwowano istotnie statystycznie ($p=0,009$) rzadziej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Dodatkowo, samoistne poronienia w grupie interwencji występowały istotnie statystycznie ($p=0,001$) później (tj. w średnio 16,5 tyg. ciąży SD=2,3) niż w grupie kontrolnej (tj. w średnio 10,2 tyg. ciąży SD=3,3).

- W czasie I trymestru ciąży krwawienia z dróg rodnych zaobserwowano u 17 (19%) osób z grupy interwencji i u 19 (21%) osób z grupy kontrolnej – różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,85$).
- W czasie II i III trymestru ciąży krwawienia z dróg rodnych zaobserwowano u 5 (6%) osób z grupy interwencji i u 4 (4%) osób z grupy kontrolnej – różnica nie była istotna statystycznie ($p>0,99$).
- Stan przedrzucawkowy zaobserwowano u 10 (11%) os. z grupy interwencji i u 22 (24%) os. z grupy kontrolnej – różnica była istotna statystycznie ($p=0,032$).
- Odklejenie się łożyska zaobserwowano u 5 (6%) z grupy interwencji i u 12 (13%) os. z grupy kontrolnej – różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,12$).
- Poród przedwczesny wystąpiły u 11 (12%) os. z grupy interwencji i u 23 (26%) os. z grupy kontrolnej – różnica była istotna statystycznie ($p=0,036$).
- Wewnątrzmaciczne zaburzenia wzrostu płodu zaobserwowano u 6 (7%) os. z grupy interwencji i u 17 (19%) os. z grupy kontrolnej – różnica była istotna statystycznie ($p=0,025$).
- Średni wiek ciążowy (w tyg.) w grupie interwencji, w którym doszło do porodu był istotnie statystycznie ($p<0,001$) większy niż w grupie kontrolnej (38,3 tyg., SD=1,8 vs 34,2 tyg., SD=1,2).
- Średnia urodzeniowa masa ciała dziecka w grupie interwencji była istotnie statystycznie ($p<0,001$) wyższa niż w grupie kontrolnej (3212 g, SD=547 vs 2505 g, SD=659).

- Wśród przypadków przedwczesnych urodzeń, które wystąpiły w czasie trwania badania, 20 było samoistnych, zaś 3 były spowodowane komplikacjami ciążowymi.
- W grupie interwencji jedna ciąża została przerwana w 15 tyg. z powodu aneuploidii, za zgodą pacjentki.
- Wewnątrzmaciczne obumarcie płodu wystąpiło w 2 przypadkach w grupie interwencji (w 15 i 24 tyg. ciąży).
- Nie zaobserwowano przypadków trombocytopenii spowodowanej heparynami w czasie badania, ani przypadków nadwrażliwości na którąkolwiek substancję w badaniu.
- Średnia objętość utraconej krwi w czasie III etapu porodu była wyższa w grupie interwencji (737 ml SD=434) niż w grupie kontrolnej (643 ml SD=343) – różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,10$).
- Krwawienie poporodowe wystąpiło u 13 (14%) os. z grupy interwencji i u 10 (11%) os. z grupy kontrolnej – różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,65$).
- Transfuzja krwi była wymagana u 4 (4%) os. z grupy interwencji. Żadna z osób z grupy kontrolnej nie wymagała transfuzji. Różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,12$).

3.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

U niektórych pacjentów raportowano przypadki reakcji w miejscu podania, krwawień z nosa i siniaczenia, jednak nie podano szczegółowych danych. U jednej pacjentki z grupy interwencji przerwano leczenie w 12 tyg. ciąży z powodu chęci korzystania przez tę pacjentkę z tańszych leków. Żaden z pacjentów w czasie badania nie wyraził żądania zmiany leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu przedstawia tabela poniżej.

Tab. 1 Zdarzenia niepożądane raportowane w grupie badanej i kontrolnej

Zdarzenie niepożądane	Grupa interwencji (N=90)	Grupa kontrolna (N=90)	p
Liczba (%) osób z krwawieniem w czasie I trymestru ciąży	17 (19%)	13 (21%)	0,85
Liczba (%) osób z samoistnymi poronieniami	14 (16%)	30 (33%)	0,009*
Średni czas w tyg. (SD) trwania ciąży w momencie samoistnego poronienia	16,5 (SD=2,3)	10,2 (SD=3,3)	<0,001*
Liczba (%) osób ze stanem przedzucawkowym	10 (11%)	22 (24%)	0,032*
Liczba (%) osób z odklejeniem się łożyska	5 (6%)	12 (13%)	0,12
Liczba (%) osób, które urodziły przedwcześnie	11 (12%)	23 (26%)	0,036*
Liczba (%) osób z wewnątrzmacicznym zaburzeniem wzrastania płodu	6 (7%)	17 (19%)	0,025*
Liczba (%) osób z krwawieniem poporodowym	13 (14%)	10 (11%)	0,65
Liczba (%) osób wymagających transfuzji krwi	4 (4%)	0	0,12

*różnica istotna statystycznie

3.3. Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. – profilaktyka i leczenie

3.3.1. Opis badań włączonych do analizy

Do opracowania włączono 6 pierwotnych badań obserwacyjnych retrospektywnych: *Bohnhoff 2016*, *Diab 2017*, *Fan 2017*, *Israel 2018*, *Rebelo 2016* i *Smith 2017* dotyczących zastosowania *enoxaparinum* u dzieci.

3.3.2. Badanie Bohnhoff 2016

Badanie *Bohnhoff 2016* to badanie retrospektywne obserwacyjne, będące przeglądem kart chorobowych noworodków / niemowląt (ang. *infants*) leczonych w jednym ośrodku w latach 2005-2013. Celem badania było opisanie długoterminowych wyników obserwacji krytycznie chorych noworodków / niemowląt z zakrzepicą żylną (ang. *venous thrombosis*) leczonych *enoxaparinum* na oddziale intensywnej terapii. Dawkowanie *enoxaparinum* było zgodne z zaleceniami lekarza neonatologa, rekomendacjami szpitalnymi i wytycznymi krajowymi (USA) i zmieniało się na przestrzeni lat.

W badaniu wzięło udział 26 dzieci, u których stwierdzono 30 przypadków zakrzepicy żyłnej (ang. *venous thromboses*). Mediana wieku leczonych dzieci wyniosła 9 dni (rozstęp międzykwartyłowy: 0-23). Mediana wieku ciążowego, w którym nastąpił poród wyniosła: 31 tyg. (rozstęp międzykwartyłowy: 27-38), zaś mediana wieku ciążowego liczonego według dnia ostatniej miesiączki wyniosła 35 tyg. (rozstęp międzykwartyłowy: 29-39). Ponad połowa (55%) noworodków była płci męskiej.

Prawie wszystkie (92%) dzieci zostały urodzone poza szpitalem i zostały do niego przyjęte z medianą 6 (rozstęp międzykwartyłowy: 3-7) różnych diagnoz chorobowych. Najczęstszą diagnozą chorobową noworodków przy przyjęciu do szpitala była posocznica (15 os., 58%), martwicze zapalenie jelit (11 os., 42%), trombocytopenia (10 os., 38%). Łącznie 18 niemowląt (69%) miało zdiagnozowane różne choroby / zaburzenia układu oddechowego, 16 (62%) niemowląt miało różne infekcje, 14 (54%) niemowląt miało zaburzenia gastroenterologiczne, 8 (31%) miało zaburzenia sercowe, 5 (19%) miało zaburzenia nerek. Przed pojawieniem się zakrzepów większość dzieci (20 os., 77%) była wentylowana mechanicznie, a 19 (73%) dzieci przeszło zabieg chirurgiczny.

3.3.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu wzięło udział 26 dzieci, u których stwierdzono 30 przypadków zakrzepicy żyłnej (ang. *venous thromboses*). Większość dzieci (24 os., 92%) miała założony centralny dostęp dożylny (cewnik) w trakcie hospitalizacji przed rozpoznaniem zakrzepicy żyłnej, jedno dziecko miało założony cewnik przed przyjęciem do szpitala, zaś jedno dziecko nie miało założonego cewnika. Z 30 przypadków zakrzepicy 23 (76%) zostało zakwalifikowanych jako związane z obecnością cewnika, zaś 7 (24%) jako niezwiązane z obecnością cewnika.

Z 26 os. ze zdiagnozowaną zakrzepicą żylną 18 os. (69%) otrzymywało *enoxaparinum* w czasie hospitalizacji. Osiem os., które nie otrzymywało *enoxaparinum* miało choroby współistniejące, w których nie było możliwości jej zastosowania (krwawienie wewnątrzczaszkowe, niewydolność wątroby, niedawno przebyte zabiegi chirurgiczne). Żaden z analizowanych aspektów związanych z leczeniem *enoxaparinum* nie różnił się istotnie statystycznie w zależności od wieku ciążowego (czas od rozpoznania zakrzepicy do włączenia leczenia, dawka początkowa *enoxaparinum*, dawka niezbędna do osiągnięcia docelowego poziomu anty-Xa, dni leczenia do osiągnięcia docelowego poziomu tego czynnika i zmiany w dawkowaniu do osiągnięcia docelowego poziomu anty-Xa). Niemowlęta urodzone <37 tyg. ciąży wymagały podaży istotnie statystycznie ($p < 0,01$) wyższych dawek heparyny niż urodzone po tym czasie.

Z 26 niemowląt z zakrzepicą żylną leczonych *enoxaparinum*:

- u 7 stwierdzono brak zakrzepicy (przy czym jedno niemowlę zmarło w szpitalu),

- u 3 os., u których terapia nie spowodowała wyleczenia stwierdzono zgon w trakcie hospitalizacji (łącznie zmarły 4 os. z powodu: tetralogii Fallota – 1 os., niedojrzałości – 2 os. i neuroblastomy – 1 os.),
- z 16 niemowląt, u których terapia nie spowodowała wyleczenia (rozumianego jako brak jakichkolwiek zakrzepów w badaniu USG) - 2 os. zostały przeniesione do innego szpitala, 2 wypisane ze szpitala bez leczenia antykoagulacyjnego, zaś 12 os. zostało wypisanych z zaleceniem podaży *enoxaparinum*. Mediana czasu kontynuacji leczenia *enoxaparinum* u tych 12 os. wyniosła 99 dni (rozstęp międzykwartylowy: 38-138).
Wśród 5 na 12 os. które stosowały *enoxaparinum* po wypisie ze szpitala w medianie czasu 60 dni (rozstęp międzykwartylowy: 42-297) doszło do zaniku zakrzepów, u 2/12 osób przeprowadzono kolateralizację, zaś u 5/12 nie zanotowano zaniku zakrzepów (osoby te nie otrzymywały terapii lub monitorowania, zostały przeniesione do innego szpitala lub utracone z obserwacji).
- Z 22 pacjentów wypisanych ze szpitala ponowną ocenę przeprowadzono u 18 os. w okresie od 6 do 24 mies. po wypisie. W momencie ponownej oceny u 2/22 os. (11%) zaobserwowano powikłania po zakrzepicy: asymetria kończyn lub znaczne unaczynienie powierzchniowe klatki piersiowej. Żaden pacjent nie wykazywał objawów zakrzepicy. U żadnego z pacjentów nie udokumentowano powikłań po leczeniu *enoxaparinum*.

3.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

U żadnego z pacjentów nie udokumentowano powikłań po leczeniu *enoxaparinum*.

3.3.1. Badanie Diab 2017

Badanie *Diab 2017* to retrospektywne obserwacyjne badanie, będące przeglądem historii choroby w bazie danych dzieci leczonych *enoxaparinum* w jednym ośrodku w okresie styczeń 2014-marzec 2016 r. Włączeniu do badania podlegała populacja, która była leczona *enoxaparinum* dożylnie lub podskórnie w zapobieganiu zakrzepom / zatorom (ang. *thromboembolism*) i miała minimum jeden pomiar poziomu anty-Xa.

Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa, właściwości antykoagulujących i dawkowania *enoxaparinum* podawanej dożylnie w porównaniu z formą podawaną podskórnie.

Do celów badania cała populacja w nim oceniana została podzielona na 2 grupy: grupę otrzymującą terapeutyczne dawki *enoxaparinum* i grupę otrzymującą profilaktyczne dawki *enoxaparinum*. Pacjenci z grupy otrzymującej lek w celach terapeutycznych były stratyfikowani pod względem wieku (≤ 3 i ≥ 3 mies.).

Punkty końcowe polegające ocenie w badaniu to m.in. dawkowanie *enoxaparinum* i jej właściwości antykoagulujące; dawka początkowa, dawka wymagana do utrzymania poziomu anty-Xa na poziomie docelowym; pierwszy uzyskany pomiar poziomu anty-Xa (w tym pierwszy pomiar w docelowym zakresie), czas wymagany do osiągnięcia docelowego poziomu anty-Xa, liczba dopasowań dawki, bezpieczeństwo. Skuteczność *enoxaparinum* mierzono za pomocą określenia częstości niepowodzeń terapii (np. nowy epizod zakrzepowo-zatorowy, progresja zakrzepów/zatorów i/lub ich nawrót w ocenie radiologicznej).

W badaniu wzięło udział 110 dzieci, leczonych na oddziałach intensywnej terapii pediatrycznej, neonatologicznej i kardiologicznej. Dzieci te otrzymały 139 kursów *enoxaparinum*:

- 96 z nich dot. podaży w celach leczniczych (40 i.v. i 56 s.c.);
- 43 z nich dot. podaży w celach profilaktycznych (23 i.v. i 20 s.c.).

Charakterystyka kliniczna i demograficzna dzieci biorących udział w badaniu była podobna, z wyjątkiem: pacjentów, którzy otrzymywali *enoxaparinum* i.v., którzy byli młodsi i mieli wyjściowo niższą masę ciała niż pacjenci, którzy otrzymywali *enoxaparinum* s.c.

3.3.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności *enoxaparinum* w zależności od wieku dzieci, drogi podania i tego, czy *enoxaparinum* była podawana w celach terapeutycznych czy profilaktycznych.

Tab. 2: Porównanie skuteczności *enoxaparinum* w zależności od wieku dzieci, drogi podania i tego, czy *enoxaparinum* była podawana w celach terapeutycznych czy profilaktycznych.

Wynik	<i>Enoxaparinum</i> podawana w celach terapeutycznych u dzieci w wieku ≤3 mies.			<i>Enoxaparinum</i> podawana w celach terapeutycznych u dzieci w wieku >3 mies.			<i>Enoxaparinum</i> podawana w celach profilaktycznych		
	Droga dożylna (20 kursów – 15 os.)	Droga podskórna (20 kursów – 16 os.)	p	Droga dożylna (20 kursów – 17 os.)	Droga podskórna (36 kursów – 29 os.)	p	Droga dożylna (23 kursy – 17 os.)	Droga podskórna (20 kursów – 16 os.)	p
Mediana czasu (dni) (rozstęp międzykwartyłowy) do osiągnięcia docelowego poziomu anty-Xa	1 (1-4)	3 (1-5)	0,07	4 (2-23)	9 (4-19)	0,30	2 (1-5)	1,5 (1-3,5)	0,26
Liczba (%) pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom anty-Xa na dawce początkowej <i>enoxaparinum</i>	11 (55%)	8 (40%)	0,35	8 (40%)	14 (39%)	1,00	10 (44%)	15 (75%)	0,06
Mediana liczby (rozstęp międzykwartyłowy) dopasowań dawek	3 (1-6)	2 (0-3)	0,15	3 (1-6)	2 (0-3)	0,15	2 (0,75-3)	2 (0-3)	0,012*
Mediana (rozstęp międzykwartyłowy) dopasowań dawek w przeliczeniu na dzień terapii	0,1 (0,1-0,3)	0,1 (0-0,2)	0,53	2 (0-3)	1 (0-2)	0,89	0,1 (0-0,2)	0 (0,01)	0,06
Mediana czasu (dni) (rozstęp międzykwartyłowy) pozostania w zakresie docelowego poziomu anty-Xa	18,5 (4,0-37,5)	19,0 (6,5-30,5)	0,87	4 (2-22,3)	9 (5-19)	0,23	9,5 (5,75-29,25)	10,5 (3-24,5)	0,62
Liczba (%) dużych lub istotnych klinicznie krwawień	1 (5%)	2 (10%)	1,00	1 (5%)	2 (6%)	1,00	1 (4%)	0 (0)	1,00
Liczba (%) osób z odpowiedzią radiologiczną	całkowitą	7 (54%)	0,65	7 (54%)	14 (50%)	0,72	-	-	-
	częściową	3 (23%)		1 (8%)	6 (21,5%)		-	-	-
	bez odpowiedzi (ang. <i>no resolution</i>)	3 (23%)		2 (15%)	2 (7%)		-	-	-
	b.d.	-		-	3 (23%)		6 (21,5%)	-	-
Liczba (%) osób z niepowodzeniem terapii	0 (0%)	1 (7%)	1,00	0 (0%)	0 (0%)	1,00	1 (4%)	1 (5%)	1,00

*różnica istotna statystycznie

Według autorów badania, właściwości *enoxaparinum* podawanej i.v. lub s.c. były podobne w odniesieniu do liczby dawek, jakie trzeba podać celem osiągnięcia docelowego poziomu anty-Xa, skuteczności i bezpieczeństwa we wszystkich 3 subpopulacjach.

Dzieci w wieku ≤3 mies. – podaż terapeutyczna

Liczba dawek, jakie należało podać, aby utrzymać docelowy poziom anty-Xa i właściwości antykoagulacyjne u dzieci w wieku ≤3 mies., które otrzymywały *enoxaparinum* i.v. lub s.c. nie różniły się istotnie statystycznie wg autorów badania, mediana czasu do osiągnięcia docelowego poziomu anty-Xa liczona w dniach była nieistotnie statystycznie krótsza w grupie, która otrzymywała *enoxaparinum* i.v. niż s.c.

U dzieci z historią zakrzepów / zatorów w wywiadzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi radiologicznej pomiędzy *enoxaparinum* podawaną i.v. lub s.c. Dodatkowo, nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w liczbie (odsetku) dzieci, które osiągnęły odpowiedź całkowitą lub częściową w grupie, która otrzymywała leczenie dożylnie lub podskórne. Zanotowano tylko jeden przypadek niepowodzenia terapii w tej subpopulacji – w grupie, która otrzymywała leczenie podskórnie.

Dzieci w wieku >3 mies. – podaż terapeutyczna

Według autorów badania właściwości antykoagulacyjne *enoxaparinum* i wymagana liczba dawek celem osiągnięcia docelowego poziomu anty-Xa nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupą, która otrzymywała leczenie dożylnie a grupą, która otrzymywała leczenie podskórne. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby osób osiągających odpowiedź radiologiczną na leczenie pomiędzy grupami. Nie zaobserwowano przypadków niepowodzenia terapii w tej populacji.

Dzieci bez względu na wiek – podaż profilaktyczna

Według autorów badania właściwości antykoagulacyjne *enoxaparinum* i wymagana liczba dawek celem osiągnięcia docelowego poziomu anty-Xa nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupą, która otrzymywała profilaktykę dożylnie a grupą, która otrzymywała profilaktykę podskórnie.

W badaniu podano informację, o zanotowaniu istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie mediany liczby dopasowań dawek, która była wyższa w grupie, która otrzymywała leczenie dożylnie niż podskórnie.

3.3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby (odsetka) dzieci z dużymi lub istotnymi klinicznie krwawieniami w trakcie terapii *enoxaparinum* podawaną w celach terapeutycznych w formie dożylnej lub podskórnej u dzieci w wieku ≤3 mies. i > 3 mies. oraz podawaną w celach profilaktycznych w formie dożylnej lub podskórnej.

3.3.2. Badanie Fan 2017

Badanie *Fan 2017* to badanie retrospektywne obserwacyjne, będące przeglądem historii chorobowych (w bazie danych jednego ośrodka) 360 dzieci leczonych w latach 1999-2009. Dzieci leczone po 2009 były obserwowane prospektywnie.

Celem badania było określenie, czy istnieją różnice w wynikach zdrowotnych u dzieci z chorobą zakrzepowo-zatorową leczonych *enoxaparinum* osiągających wysoki lub niski poziom anty-Xa.

Dzieci były włączane do badania, jeśli miały obiektywne udokumentowaną chorobę zakrzepowo-zatorową, potwierdzoną w badaniu obrazowym, były leczone *enoxaparinum* i osiągały poziom anty-Xa pomiędzy 0,5 a 1,0 IU/ml ±10% przez min 3 mies.

Kryteria wyłączenia z badania to m.in. wiek poniżej 4 tyg. i powyżej 19 r.ż., choroba nerek, hiperbilirubinemia, brak osiągnięcia docelowego poziomu anty-Xa, choroba zakrzepowo-zatorowa inna niż żylna (np. tętnicza).

Ostatecznie w badaniu obserwowano 100 dzieci. Większość dzieci w badaniu (55%) była płci męskiej. Średni wiek dzieci w badaniu wyniósł 6 lat i 10 mies. (zakres: 4 tyg.-18 lat). Dzieci podzielono na 2 grupy: osiągającą średni wysoki poziom anty-Xa (tj. 0,8-1,05 IU/ml) i osiągającą niski poziom anty-Xa (tj. 0,49-0,79 IU/ml).

Ze 100 dzieci, wypisanych ze szpitala, które osiągały terapeutyczny poziom anty-Xa, dla 89 z nich były dostępne dane nt. poziomu anty-Xa mierzone co 3 mies.

3.3.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Z 89 dzieci wypisanych ze szpitala:

- u 34 (38%) os. wykazano całkowity zanik choroby w badaniu obrazowym po 3 mies. terapii,
- u 35 (39%) os. miało częściowy zanik choroby,
- u 18 (20%) os. nie zanotowano zmian,
- u 2 (2%) os. zanotowano progresję.

Wśród 69 os., u których zanotowano odpowiedź na terapię u 48 (70%) os. zanotowano niski poziom anty-Xa, a u 21 (30%) os. zanotowano wysoki poziom anty-Xa.

Wśród 20 os, u których nie zanotowano odpowiedzi na terapię lub zanotowano progresję choroby - 13 (65%) os. miało niski poziom anty-Xa, zaś 7 (35%) miało wysoki poziom anty-Xa.

Z 89 os., które utrzymywały poziom anty-Xa w terapeutycznym zakresie, 61 (69%) os. miało niski średni poziom anty-Xa, zaś 28 (31%) os. miało wysoki. U większości - 48 (79%) os. pacjentów z niskim poziomem anty-Xa była jakkolwiek odpowiedź na terapię po 3 mies., zaś z 28 (31%) os., które miały wysoki średni poziom anty-Xa u 21 (75%) zanotowano jakkolwiek odpowiedź na terapię po 3 mies. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy uzyskaniem odpowiedzi na terapię a poziomem anty-Xa.

U 60% os. z nieokluzyjną chorobą zakrzepowo-zatorową zanotowano całkowity zanik choroby w porównaniu z 30% osób z chorobą okluzyjną. Różnica osiągnęła poziom istotności statystycznej ($p=0,014$).

Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie ($p=0,37$) w odsetku osób, który uzyskał całkowitą odpowiedź na terapię w grupie, w której zakrzepy i zatory były spowodowane obecnością cewnika w porównaniu z osobami, u których ww. zmiany nie były spowodowane obecnością cewnika. Nie wykazano także różnic istotnych statystycznie ($p=0,85$) w odsetku osób, u których zmiany zakrzepowo-zatorowe były spowodowane tendencją do nadkrzepliwości w porównaniu z odsetkiem osób bez takiej tendencji.

Z każdym rokiem, w którym dzieci stawały się starsze, miały one 19% większe prawdopodobieństwo na uzyskanie pozytywnego efektu leczenia, rozumianego jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Lepsze wyniki w leczeniu uzyskiwały dziewczynki, niż chłopcy.

Dzieci, u których pierwszy po wypisie ze szpitala pomiar poziomu anty-Xa był w zakresie terapeutycznym miały istotnie statystycznie ($p=0,029$) większe prawdopodobieństwo na uzyskanie całkowitego zaniku choroby niż dzieci, u których pierwszy pomiar nie był w zakresie terapeutycznym.

3.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu *Fan 2017* nie podano danych nt. bezpieczeństwa stosowania *enoxaparinum* w populacji badanych dzieci.

3.3.3. Badanie Israel 2018

Badanie *Israel 2018* to badanie retrospektywne obserwacyjne, będące przeglądem kart chorobowych noworodków / niemowląt /dzieci leczonych w jednym ośrodku w okresie 25.01.2016-31.10.2016. Celem badania było określenie czy *enoxaparinum* stosowana w standardowych dawkach profilaktycznych w profilaktyce

zakrzepów (ang. *thrombus*) jest skuteczna u dzieci z wrodzoną wadą serca w osiągnięciu poziomu anty-Xa 0,25-0,49 IU/ml.

Populację ocenianą w tym badaniu stanowiło 47 dzieci w wieku <2 r.ż., z wrodzoną wadą serca i minimum 1 udokumentowanym stabilnym poziomem anty-Xa 4-6 godz. po podaniu *enoxaparinum*. Wykluczano dzieci ze znaczną dysfunkcją nerek w trakcie leczenia *enoxaparinum*, trombocytopenią spowodowaną heparynami lub dzieci leczone innymi lekami przeciwkrzepliwymi.

Wśród 47 dzieci było 28 noworodków (60%), 17 niemowląt (36%) i 2 (4%) dzieci do 2 r.ż. Mediana wieku dzieci wyniosła 19,6 dni (rozstęp międzykwartyłowy: 13,5-143). Większość dzieci (26 os., 55%) w badaniu była płci żeńskiej.

3.3.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Większość (71%) początkowych wartości poziomu anty-Xa nie osiągnęła zamierzonego celu i znajdowała się poniżej zamierzonego, tj. poniżej 0,25-0,49 IU/ml. Mediana początkowych wartości poziomu wyniosła 0,13 IU/ml (rozstęp międzykwartyłowy: 0,06-0,19).

Ostatecznie u 31 os. udało się osiągnąć zamierzony poziom anty-Xa. Młodszy pacjenci byli bardziej podatni na osiągnięcie docelowego poziomu anty-Xa niż starsi (b.d. nt. wieku pacjentów „młodszych” i „starszych” – dop. analityka Agencji).

Autorzy publikacji stwierdzili, że należało stosować wyższe dawki *enoxaparinum*, żeby osiągać docelowy poziom anty-Xa, ponieważ miał on tendencję do osiągnięcia dolnego zakresu docelowego poziomu.

3.3.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Żaden z pacjentów nie doświadczył epizodów krwawień w czasie profilaktycznego stosowania *enoxaparinum*.

3.3.4. Badanie Rebelo 2016

Badanie *Rebelo 2016* to badanie retrospektywne obserwacyjne, będące przeglądem kart chorobowych dzieci leczonych w jednym ośrodku w okresie 2009-2013.

Celem badania była ocena powikłań zakrzepowych po infekcjach głowy i szyi, w tym w zespole Lemierre'a oraz opis wdrożonego postępowania.

Do badania włączano konsekwentnie dzieci w wieku poniżej 18 lat z powikłaniami zatorowymi poinfekcyjnymi (infekcje głowy i szyi). Populację ocenianą stanowiło 11 dzieci (6 chłopców, 5 dziewczynek) w medianie wieku 10,9 lat (zakres: 14 mies.-17 lat).

Najczęstszą przyczyną powodującą zakrzep/zator (ang. *thrombi*) było zapalenie wyrostka sutkowatego (6 os.). Wszystkie dzieci miały zakrzepy/zatory w minimum w jednej lokalizacji, zaś 7 os. – w wielu żyłach lub zatokach żylnych. Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie antykoagulacyjne *enoxaparinum* i/lub aspiryną (2 os.) i/lub niefrakcjonowanymi heparynami (3 os.) w medianie czasu 2 dni po diagnozie (zakres 0-21 dni). Średni czas trwania terapii przeciwzakrzepowej *enoxaparinum* wyniósł 105,8 dni.

3.3.4.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszyscy pacjenci, u których stwierdzono powikłania zakrzepowe po infekcjach głowy i szyi wymagali hospitalizacji, z czego 6/11 os. (54,5%) było hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii. Średni czas hospitalizacji wyniósł 16 dni (zakres: 6-69 dni).

U 10 os. (90,9%) zanotowano poprawę zakrzepu/zatoru lub jego całkowity zanik w medianie czasu 3,4 dni (zakres: 1,0-13,9) po leczeniu antykoagulacyjnym. Mediana czasu od diagnozy zakrzepu/zatoru do czasu osiągnięcia poprawy zakrzepu/zatoru lub jego całkowitego zaniku wyniosła 3,4 mies. (zakres: 31-416 dni).

U 10 os. (90,9%) wymagane było przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego. Leczenie antykoagulacyjne było rozpoczynane 24 godz. po zabiegu.

3.3.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Powikłania zakrzepowe ogólnoustrojowe po infekcji wystąpiły w 4/11 os. (36,3%) w formie septycznego zatoru płucnego. Wśród powikłań zakrzepowych wystąpiły udar niedokrwienny (1 os.), porażenie nerwów czaszkowych (3 os.), zespół Hornera (2 os.). Nie zanotowano przypadków zgonów, jednak u 2 os. wystąpiły trwałe deficyty neurologiczne.

Nie zanotowano przypadków powikłań po stosowanym leczeniu antykoagulacyjnym.

3.3.5. Badanie Smith 2017

Badanie *Smith 2017* to retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe, przeprowadzone na kohorcie 74 dzieci w wieku <18 lat, leczonych *enoxaparinum* wraz z/bez niefrakcjonowanymi heparynami z powodu potwierdzonej radiologicznie choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z centralnym dostępem dożylnym (cewnikiem).

Pacjenci zostali podzieleni na 2 grupy w zależności od długości leczenia: ≤6 tyg. +1 (grupa leczona 6 tyg. – 39 os.) i 12 ±2 tyg. (grupa leczona 3 mies. – 35 os.). Okres obserwacji w badaniu wyniósł 91 mies. Mediana trwania leczenia przeciwkrzepliwego w grupie leczonej 6 tyg. wyniosła 42 dni (zakres: 3-49), zaś w grupie leczonej 3 mies. wyniosła 89 (zakres: 52-98). Prawie 75% os. z grupy leczonej przez 6 tyg. i 57,1% z grupy leczonej 3 mies. otrzymywała wcześniej niefrakcjonowane heparyny przed otrzymaniem *enoxaparinum*.

3.3.5.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki w momencie zaprzestania leczenia

U prawie 40% (13 os.) z grupy leczonej *enoxaparinum* przez 6 tyg. i 11,8% (4 os.) z grupy leczonej przez 3 mies. wykazano całkowite rozwiązanie/zanik (ang. *complete resolution*) choroby zakrzepowo-zatorowej w związku z obecnością ceownika w momencie badania obrazowego przeprowadzonego najbliżej momentu zaprzestania leczenia.

Wyniki długoterminowe

Wyniki długoterminowe były dostępne dla 13/39 (33,3%) os. z grupy leczonej 6 tyg. i dla 11/35 (31,4%) os. z grupy leczonej 3 mies. Mediana czasu, jaki upłynął od początkowego badania obrazowego do ostatniego badania wyniosła 130 dni (zakres 25 dni-5,5 roku) dla grupy leczonej 6 tyg. i 379 dni (zakres: 82 dni-3,3 roku) dla grupy leczonej 3 mies.

Całkowite rozwiązanie/zanik (ang. *complete resolution*) choroby zakrzepowo-zatorowej zaobserwowano w badaniu USG u 8/13 os. (61,5%) z grupy leczonej 6 tyg. (u 20,5% tj. 8/39 biorąc pod uwagę całą grupę). W tym okresie:

- 4 pacjentów przeszło ze stanu „brak rozwiązania/zaniku choroby zakrzepowo-zatorowej” do stanu „całkowite rozwiązanie”,
- 1 os. przeszła ze stanu „brak rozwiązania/zaniku” do „rozwiązanie/zanik z resztkowymi zmianami w ścianie naczyń”,
- 1 os. przeszła ze stanu „rozwiązanie/zanik z resztkowymi zmianami w ścianie naczyń” do stanu „całkowite rozwiązanie/zanik”,
- U 1 osoby zaobserwowano rozszerzenie zmian zakrzepowych.

Pozostałe 6 os. nie zmieniło stanu.

Całkowite rozwiązanie/zanik (ang. *complete resolution*) choroby zakrzepowo-zatorowej zaobserwowano w badaniu USG u 1/11 os. (9,1%) z grupy leczonej 3 mies. (u 2,9% tj. 1/35 biorąc pod uwagę całą grupę). W tym okresie:

- 1 os. przeszła ze stanu „brak rozwiązania/zaniku problemu choroby zakrzepowo-zatorowej” do stanu „całkowite rozwiązanie/zanik”,
- 2 os. przeszły ze stanu „brak rozwiązania/zaniku” do „rozwiązanie/zanik z resztkowymi zmianami w ścianie naczyń”,
- 1 os. przeszła ze stanu „rozszerzenie zmian zakrzepowych” do stanu „rozwiązanie/zanik z resztkowymi zmianami w ścianie naczyń”.

Pozostałe osoby nie zmieniły stanu.

3.3.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

U 2 dzieci z grupy leczonej 6 tyg. i u 2 dzieci leczonej 3 mies. zaobserwowano „zespół posttrombotyczny” (odpowiednio w 301 i 359 dniu oraz w 213 i 464 dniu od początkowej diagnozy choroby zakrzepowo-zatorowej).

3.4. Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

3.4.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 6 badań pierwotnych dotyczących zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych wśród pacjentów onkologicznych w przypadkach innych niż określone w ChPL:

- *Alzghari 2018* – badanie retrospektywne dotyczące porównania częstości występowania nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów onkologicznych leczonych *enoxaparinum*, warfaryną lub doustnym inhibitorem czynnika Xa,
- *Horstman 2018* – badanie retrospektywne mające na celu ocenę długoterminowego podawania leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do mózgu,
- *Khorana 2017* – randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *dalteparinum* jako pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej wśród pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej rozpoczynających chemioterapię w porównaniu do braku profilaktyki przeciwzakrzepowej (obserwacja),
- *Mantia 2017* – badanie retrospektywne dotyczące porównania częstości występowania krwawienia śródczaszkowego u pacjentów ze zdiagnozowanym glejakiem wśród pacjentów przyjmujących *enoxaparinum* w związku z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową do dopasowanej grupy kontrolnej bez żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i bez leczenia *enoxaparinum*,
- *Nam 2017* – badanie retrospektywne rejestrowe będące porównaniem heparyn drobnocząsteczkowych (*enoxaparinum*, *dalteparinum*) z doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC) u pacjentów z udarem mózgu związanym z chorobą nowotworową.
- *Ozaslan 2018* – wieloośrodkowe prospektywne obserwacyjne badanie (akronim TREBECA) będące porównaniem skuteczności i bezpieczeństwa heparyn drobnocząsteczkowych (*enoxaparinum*, *bemiparinum*, *tinzaparinum*) u pacjentów ambulatoryjnych z rozpoznaniem choroby nowotworowej i niskim ryzykiem rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej.

3.4.2. Badanie Alzghari 2017

Badanie retrospektywne obserwacyjne będące analizą dokumentacji medycznej obejmującej okres od czerwca 2013 roku do września 2015 roku. Włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z aktywną chorobą nowotworową oraz żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, u których przewidywano co najmniej 3 miesięczny okres obserwacji. Pacjenci byli włączani jeżeli przyjmowali *enoxaparinum*, doustny inhibitor czynnika Xa lub warfarynę przez co najmniej 75% całkowitego czasu leczenia przeciwzakrzepowego.

Główny celem badania była ocena częstości występowania nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów onkologicznych w 3 miesięcznym okresie obserwacji. Innymi celami badania była ocena częstości występowania nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powyżej okresu 3-miesięcznej obserwacji, śmiertelność oraz duże krwawienia w ciągu 3. miesięcy obserwacji i później. Duże krwawienie zostało zdefiniowane jako krwawienie prowadzące do zgonu pacjenta, krwawienie objawowe w obszarach krytycznych, krwawienie skutkujące spadkiem poziomu hemoglobiny o $>2\text{g/dL}$ lub wymagające podania ≥ 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwawienie wymagające dużej interwencji medycznej lub interwencji chirurgicznej.

Do badania włączono 127 pacjentów. Dwudziestu trzech z nich przyjmowało *enoxaparinum*, 56. warfarynę, a 48. doustny inhibitor czynnika Xa (44 osoby rywaroksaban, a 4 osoby apiksaban). Wśród włączonych pacjentów 54% to były kobiety, natomiast 46% mężczyźni. Pacjenci stosujący warfarynę byli średnio 10 lat starsi w porównaniu do pozostałych grup pacjentów. W odniesieniu do wagi, pacjenci stosujący warfarynę różnili się istotnie statystycznie od pacjentów stosujących doustne inhibitory czynnika Xa oraz pacjentów

stosujących *enoxaparinum*, podczas gdy różnicy tej nie zaobserwowano pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących doustne inhibitory czynnika Xa, a grupą przyjmującą *enoxaparinum*. Spośród 24. różnych lokalizacji nowotworu, najczęstszymi były: płuco (21%), jelito grube (14%) i piersi (14%). Pacjenci z rakiem płuca stanowili 43% chorych w grupie stosującej *enoxaparinum*, podczas gdy w grupie stosującej doustne inhibitory czynnika Xa lub warfarynę był to odsetek rzędu 17% i 16%.

U 57% pacjentów żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła po raz pierwszy podczas chemioterapii lub hormonoterapii. W podziale na grupy było to 83% pacjentów z grupy przyjmującej *enoxaparinum* w porównaniu do 71% i 36% odpowiednio w grupie stosującej doustne inhibitory czynnika Xa i grupie stosującej warfarynę.

3.4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W 3 mies. po wystąpieniu początkowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej nie odnotowano różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie odsetka nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej ($p=0,8319$). Jeden z pacjentów w grupie przyjmującej *enoxaparinum* doświadczył nawrotu zatorowości płucnej (4,3%), 1 z pacjentów w grupie przyjmującej warfarynę doświadczył nawrotu zakrzepicy żył głębokich, a 1 nawrotu zatorowości płucnej (3,6%) oraz 1 z pacjentów w grupie przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa doświadczył nawrotu zakrzepicy żył głębokich (2,1%).

W 6 mies. obserwacji nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej doświadczyło 13% pacjentów w grupie przyjmującej *enoxaparinum*, w porównaniu do 5,4% oraz 2,1% pacjentów odpowiednio w grupie przyjmującej warfarynę oraz w grupie przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie pomiędzy porównywanymi grupami ($p=0,73$).

Ewaluacja wyników obserwacji od początku do okresu powyżej 6 mies. wskazała, że odsetek nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wyniósł 21,7% w grupie przyjmującej *enoxaparinum* oraz 12,5% i 8,3% odpowiednio w grupie przyjmującej warfarynę i w grupie przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa.

Mediana czasu do wystąpienia nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej wyniosła 125 dni w grupie przyjmującej *enoxaparinum* w porównaniu z 210 i 206 dniami odpowiednio w grupie przyjmującej warfarynę i w grupie przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa.

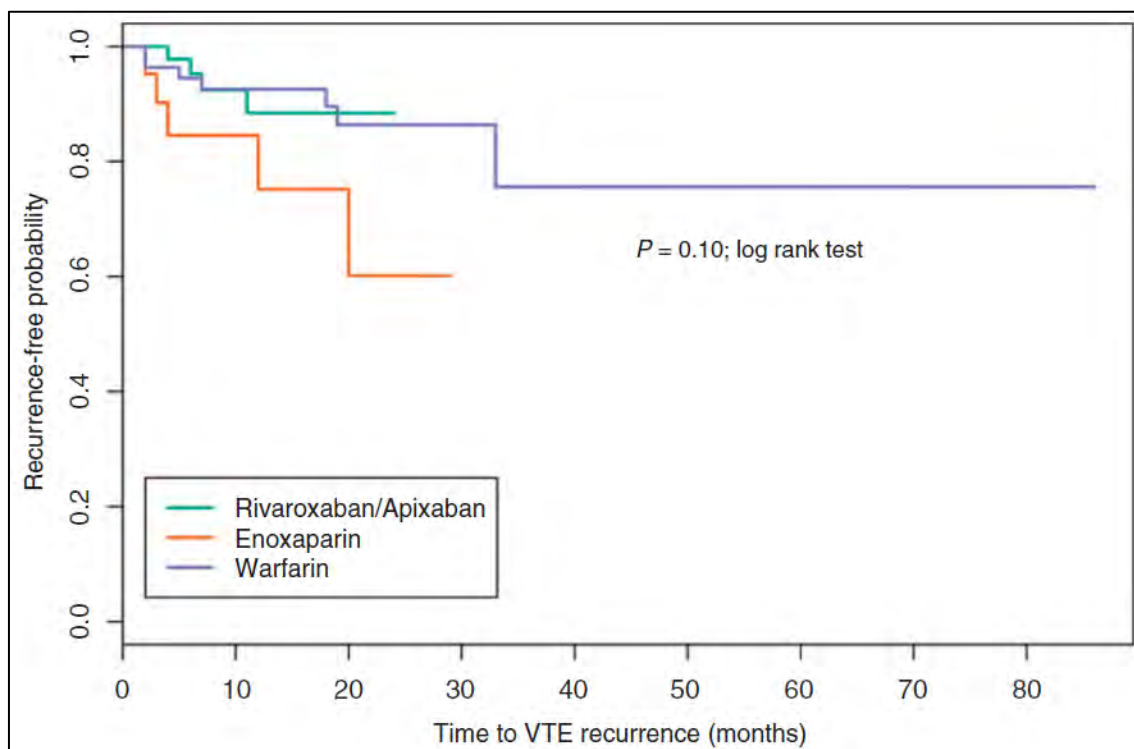
Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Punkt końcowy		Gr. <i>enoxaparinum</i> N=23	Gr. warfaryna N=56	Gr. doustne inhibitory czynnika Xa N=48
Nawrót żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej: 0-3 miesiąc	Ogółem, n (%)	1 (4,4)	2	0 (0)
	Zakrzepica żył głębokich	0	1	0
	Zatorowość płucna	1	1	0
Nawrót żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej: 0-6 miesiąc	Ogółem, n (%)	3 (13)	3 (5,4)	1 (2,1)
	Zakrzepica żył głębokich	1	2	1
	Zatorowość płucna	1	1	0
	Zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna	1	0	0
Nawrót żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej: 0- >6 miesiąc	Ogółem, n (%)	5 (21,7)	7 (12,5)	4 (8,3)
	Zakrzepica żył głębokich	2	5	3
	Zatorowość płucna	2	2	1
	Zakrzepica żył głębokich / zatorowość płucna	1	0	0
Czas do nawrotu żylnej choroby zakrzepowo zatorowej, dni, mediana (zakres)		125 (86-628)	210 (63-990)	206 (94-312)

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wystąpienia nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie obserwacji ($p=0,10$).

Szczegóły zostały przedstawione na wykresie poniżej.



Ryc. 1 Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zakrzepowo zatorowej pomiędzy poszczególnymi grupami w badaniu

3.4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Odsetek dużych krwawień był najwyższy w grupie przyjmującej warfarynę (7,1%) w porównaniu do 4,4% i 6,3% odpowiednio w grupie przyjmującej *enoxaparinum* i w grupie przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p=1,000$). Żaden pacjent z pierwotnym lub przerzutowym guzem mózgu nie doświadczył dużego krwawienia.

Odsetek zgonów był największy w grupie pacjentów przyjmujących *enoxaparinum*, w porównaniu do pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę i grupy przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa. W 3. mies. obserwacji w grupie osób przyjmujących doustny inhibitor czynnika Xa nie odnotowano żadnego zgonu, podczas gdy zgon odnotowano u 17,4% i 3,6% pacjentów odpowiednio z grupy przyjmującej *enoxaparinum* i grupy przyjmującej warfarynę. Przez cały okres badania zmarło 56,5% pacjentów w grupie stosującej *enoxaparinum*, w porównaniu do 23,2% i 14,6% odpowiednio w grupie przyjmującej warfarynę i w grupie przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa. Była to różnica istotna statystycznie ($p=0,0007$). Pomędzy grupami osób przyjmujących warfarynę i doustny inhibitor czynnika Xa nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy ($p=0,2656$).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony oraz duże krwawienia

Punkt końcowy		Gr. <i>enoxaparinum</i> , N=23, n (%)	Gr. warfaryna, N=56 n (%)	Gr. doustne inhibitory czynnika Xa, N=48 n (%)
Zgony	0-3 miesiąc	4 (17,4)	2 (3,6)	0 (0)
	0-6 miesiąc	9 (39,1)	4 (7,1)	5 (10,4)
	0 - > 6 miesiąc	13 (56,5)	13 (23,2)	7 (14,6)
Duże krwawienia	0-3 miesiąc	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)
	0-6 miesiąc	1 (4,2)	4 (7,1)	3 (6,2)
	0 - > 6 miesiąc	1 (4,2)	4 (7,1)	3 (6,2)

3.4.3. Badanie Horstman 2018

Badanie retrospektywne polegające na analizie dokumentacji medycznej obejmującej okres od 2006 do 2014 roku (dane z jednego ośrodka), dotyczącej pacjentów z przerzutami nowotworowymi do mózgu potwierdzonymi badaniem rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej. Włączano pacjentów ze zmianami w mózgu będącymi przerzutami nowotworowymi jakiegokolwiek typu nowotworu. Długoterminowe podawanie leków przeciwzakrzepowych zostało zdefiniowane jako podawanie dłuższe niż 30 dni.

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy:

- osoby, które nie przyjmowały przewlekłe leków przeciwzakrzepowych poza leczeniem szpitalnym;
- osoby, które przyjmowały leki przeciwzakrzepowe długoterminowo poza leczeniem szpitalnym.

Do badania włączono 125 osób. W ponad połowie przypadków pierwotnym nowotworem był niedrobnokomórkowy rak płuc. W drugiej kolejności były to rak piersi oraz czerniak. Średnia wieku wyniosła 61,1 lat (zakres: 21,9-98,6). Większość pacjentów stanowiły kobiety (54,4%).

Tylko 33 z 67 pacjentów jako leczenie przeciwzakrzepowe przyjmowało heparynę drobnocząsteczkową, taką jak: *enoxaparinum*, dlatego w niniejszym raporcie przedstawiono jedynie wyniki podane dla tej subpopulacji pacjentów.

3.4.3.1. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności leczenia.

3.4.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie *enoxaparinum* podawanej raz dziennie do *enoxaparinum* podawanej dwa razy dziennie w kontekście wystąpienia krwawienia śródczaszkowego

wśród 2 z 19 pacjentów (10,5%) przyjmujących *enoxaparinum* raz dziennie (1,5 mg/kg) oraz wśród 2 z 14 pacjentów (14,3%) przyjmujących *enoxaparinum* dwa razy dziennie (1 mg/kg co 12 godzin) wystąpiło krwawienie śródczaszkowe. Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=1,0$). Jeden z pacjentów był leczony *enoxaparinum* jako leczeniem pomostowym dla terapii warfaryną.

3.4.4. Badanie Khorana 2017

W poniższej tabeli znajduje się skrótowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *Khorana 2017*. Charakterystyka pozostałych badań została opisana w dalszej części raportu.

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *Khorana 2017* włączonego do raportu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>Khorana 2017</i>	- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, - liczba ramion: 2, - randomizacja: blokowa oparta na oprogramowaniu sieciowym, - zaślepienie: brak - typ hipotezy: b.d. - okres obserwacji: 12 tygodni, - interwencja: <i>dalteparinum</i> (5000 j.m. dziennie) podawana podskórnie od pierwszego dnia chemioterapii lub brak interwencji – obserwacja.	<u>Kryteria włączenia:</u> - osoby dorosłe z nowotworem potwierdzonym badaniem histologicznym, - zakwalifikowanie do nowego schematu chemioterapii (leczenie początkowe lub stosowane po progresji nowotworu po poprzedniej chemioterapii), - wysokie ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej (uzyskanie ≥ 3 punktów w trakcie oceny zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez <i>Khorana</i> , biorącej pod	<u>Skuteczność</u> Pierwszorzędowy: - częstość wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ogółem w okresie 12 tygodni trwania badania (zgodnie z przedstawioną definicją obejmuje to przypadki: objawowej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, zatorowości płucnej, zakrzepicy kończyn dolnych oraz wszystkie przypadki zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej zidentyfikowane odpowiednio w badaniu ultrasonograficznym / badaniu tomografii komputerowej. Zakrzep związany z cewnikiem naczyniowym był kwalifikowany do tego zdarzenia jedynie w przypadku, kiedy powodował ból i opuchliznę). Pozostałe: - objawowa żylna choroba zakrzepowo-zatorowa,
<u>Źródło finansowania:</u> b.d.			

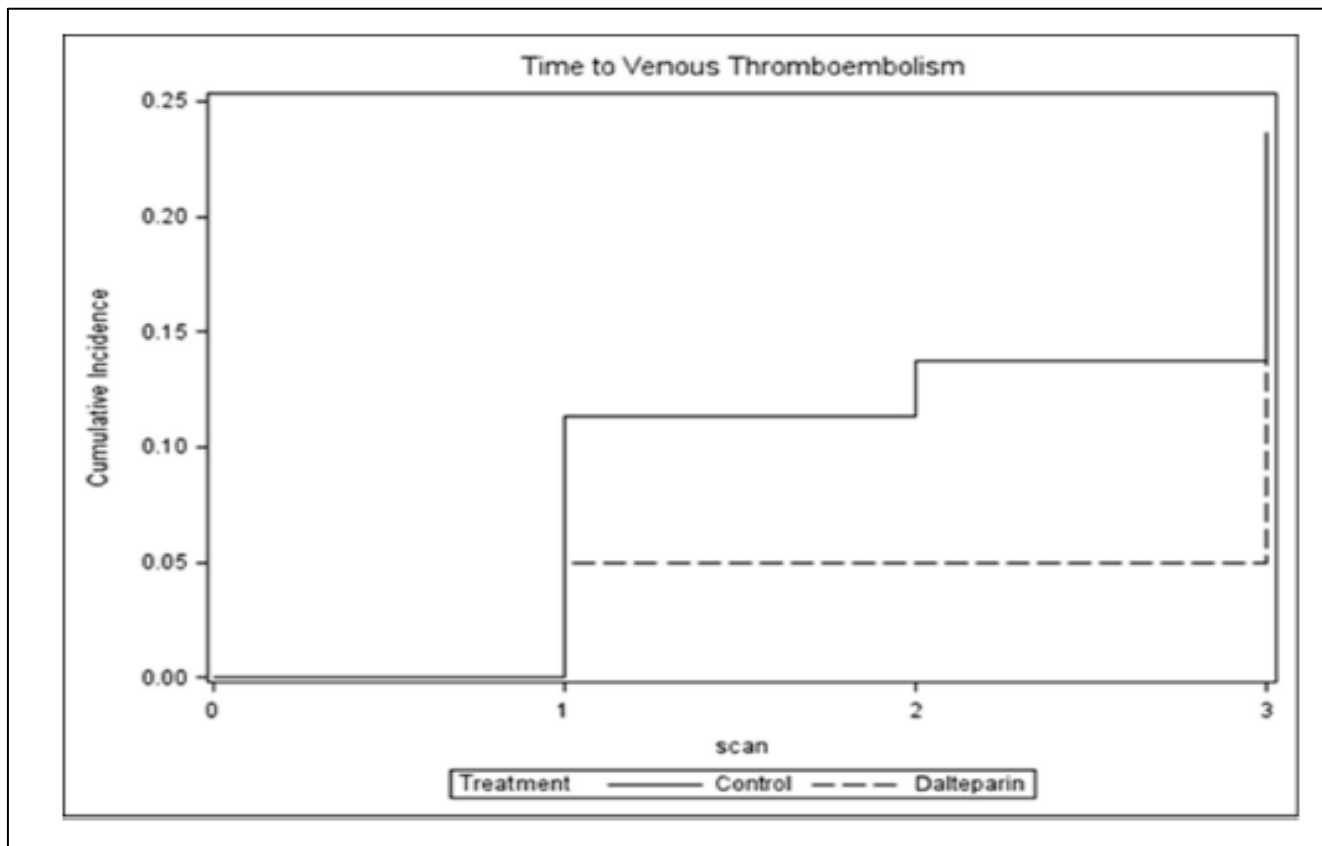
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>uwagę takie czynniki jak umiejscowienie nowotworu, miano płytek krwi przed chemioterapią, poziom hemoglobiny, liczba leukocytów przed chemioterapią, BMI),</p> <p>- brak zmian zakrzepowo-zatorowych potwierdzonych badaniem USG kończyn dolnych oraz tomografią komputerową klatki piersiowej.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> <i>dalteparinum</i>: 50 os. obserwacja: 48 os.</p>	<p>- zgony (ocena w 6. miesiącu).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Pierwszorzędowy: - istotne kliniczne krwawienia (opisywane jako krwawienia duże oraz krwawienia inne niż duże, ale istotne klinicznie) w ciągu 13 tygodni (12 tygodni trwania badania + 1 tydzień dodatkowej obserwacji). Aby krwawienie mogło być zakwalifikowane jako krwawienie duże powinno być klinicznie jawne oraz powodować spadek poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dL lub wymagać transfuzji co najmniej dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub występować w obszarze krytycznym, np. krwawienie wewnątrzgałkowe, śródmózgowe lub zakończone zgonem. Aby krwawienie mogło być zakwalifikowane jako inne niż duże, ale istotne klinicznie powinno być klinicznie jawne oraz np. mieć wieloogniskowe źródło lub manifestować się spontanicznym siniakiem o powierzchni >25 cm² lub krwawienie z nosa trwające > 5 min. lub spontaniczne krwawienie z odbytu lub krwawienie z dziąseł trwające > 5 min. lub krwiopłucie lub krwawienie po nakłuciu żyły trwające > 5 min.</p> <p>Pozostałe: - duże krwawienia ogółem, - krwawienia ogółem.</p>

W ramach badania zrandomizowano 98 pacjentów. Średnia wieku wynosiła 59 lat, wśród włączonych pacjentów 46% stanowiły kobiety, a 54% mężczyźni. Pierwotne umiejscowienie nowotworu wśród pacjentów włączonych do badania to: trzustka (37%), płuca (27%), pęcherzyk żółciowy (25%), układ limfatyczny (chłoniak – 15%), żołądek (10%), umiejscowienie ginekologiczne (8%), jelito grube (4%), układ moczowo-płciowy (2%), pierś (2%) i inne (4%).

3.4.4.1. Wyniki analizy skuteczności

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 12% pacjentów w grupie przyjmującej *dalteparinum* (6 z 50 os.) w porównaniu do 21% pacjentów w grupie pacjentów podlegających jedynie obserwacji (10 z 48 os.) – ARR=9%, RRR=42%, NNT=12; p=0,28, *unstratified* HR=0,64 [95%CI: 0,22; 1,72] oraz *centre-stratified cause-specific* HR=0,69 [95%CI; 0,23; 1,89]. Odnotowano 4 objawowe przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, włączając w to 2 przypadki zatorowości płucnej w grupie pacjentów przyjmujących *dalteparinum* oraz po jednym przypadku zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej w grupie pacjentów podlegających jedynie obserwacji.

Poniżej przedstawiony jest skumulowany wykres częstości występowania choroby zakrzepowo-zatorowej ilustrujący czas do jej wystąpienia w grupie *dalteparinum* i grupie podlegającej jedynie obserwacji. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami ($p=0,37$).



Ryc. 2 Skumulowany wykres częstości występowania choroby zakrzepowo-zatorowej ilustrujący czas do jej wystąpienia w grupie *dalteparinum* i grupie podlegającej obserwacji

3.4.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W trakcie obserwacji odnotowano po jednym dużym krwawieniem w każdej z badanych grup. Krwawienie duże lub krwawienie inne niż duże, ale istotne klinicznie wystąpiło u 7. pacjentów w grupie przyjmującej *dalteparinum* w porównaniu do 1. pacjenta w grupie podlegającej jedynie obserwacji (*centre-stratified cause-specific HR=7,02* [95%CI: 1,24-131,6], $p=0,025$). Krwawienia te obejmowały krwawienie z przewodu pokarmowego ($n=7$) jak i krwawienie z nosa ($n=2$).

Krwawienia małe wystąpiły u 3 pacjentów w grupie przyjmującej *dalteparinum* w porównaniu do jednego pacjenta w grupie podlegającej jedynie obserwacji.

Ogółem, podczas trwania obserwacji zmarło 25 pacjentów (w tym 16 w grupie przyjmującej *dalteparinum* oraz 9 w grupie podlegającej jedynie obserwacji) – w większości przypadków zgon był związany z progresją choroby nowotworowej. Obejmuje to 8 zgonów wśród pacjentów przyjmujących *dalteparinum* oraz 6 zgonów wśród pacjentów w grupie podlegającej jedynie obserwacji, w czasie trwania części badania, w której pacjenci otrzymywali interwencję lub podlegali jedynie obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla okresu obserwacji wynoszącego 13 tygodni.

Tabela 9. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 13. tygodniowym okresie obserwacji

Punkt końcowy	Gr. dalteparinum, N=50 n (%)	Gr. obserwacji N=48 n (%)
Krwawienia duże i krwawienia inne niż duże, ale istotne klinicznie	7 (14)	1 (2)
Krwawienia inne niż duże, ale istotne klinicznie	1 (2)	1 (2)
Krwawienia duże	6 (12)	0 (0)
Krwawienia małe	3 (6)	1 (2)
Krwawienia ogółem	10 (20)	2 (4)
Zgony ogółem	8 (16)	6 (13)
Zgon z powodu zatorowości płucnej	0 (0)	0 (0)
Zgon z powodu krwawienia	0 (0)	0 (0)
Inne	8 (16)	6 (13)

3.4.5. Badanie Mantia 2017

Badanie retrospektywne obserwacyjne będące analizą dokumentacji medycznej z jednego ośrodka obejmującej okres od 2000 roku do 2016 roku. Badanie z dopasowaną grupą kontrolną (do każdego przypadku osoby przyjmującej leczenie *enoxaparinum* dopasowano co najmniej jeden, a jak była możliwość to dwa przypadki osób bez leczenia *enoxaparinum*). Włączano pacjentów z giejakiem mózgu stopnia III lub IV, włączając w to giejaka wielopostaciowego, gwiaździka anaplastycznego oraz skąpodrzewiaka anaplastycznego. Dodatkowym kryterium włączenia dla pacjentów w grupie przyjmującej leki przeciwzakrzepowe był wymóg leczenia *enoxaparinum* z powodu wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

W ramach badania analizowano m.in. zdjęcia pacjentów wykonane podczas rezonansu magnetycznego oraz tomografii komputerowej. Potwierdzenie wystąpienia krwawienia było dokonywane przez neuroonkologa zaślepionego w zakresie alokacji pacjentów do badanych grup. „Krwawienie śródczaszkowe mierzalne” było zdefiniowane jako krwawienie o objętości ≥ 1 ml, natomiast „duże krwawienie śródczaszkowe” było zdefiniowane jako krwawienie o objętości ≥ 10 ml, wymagające interwencji chirurgicznej lub będące z występowanie objawów takich jak: nudności i wymioty, ogniskowy deficyt neurologiczny lub zmiany w funkcjach poznawczych.

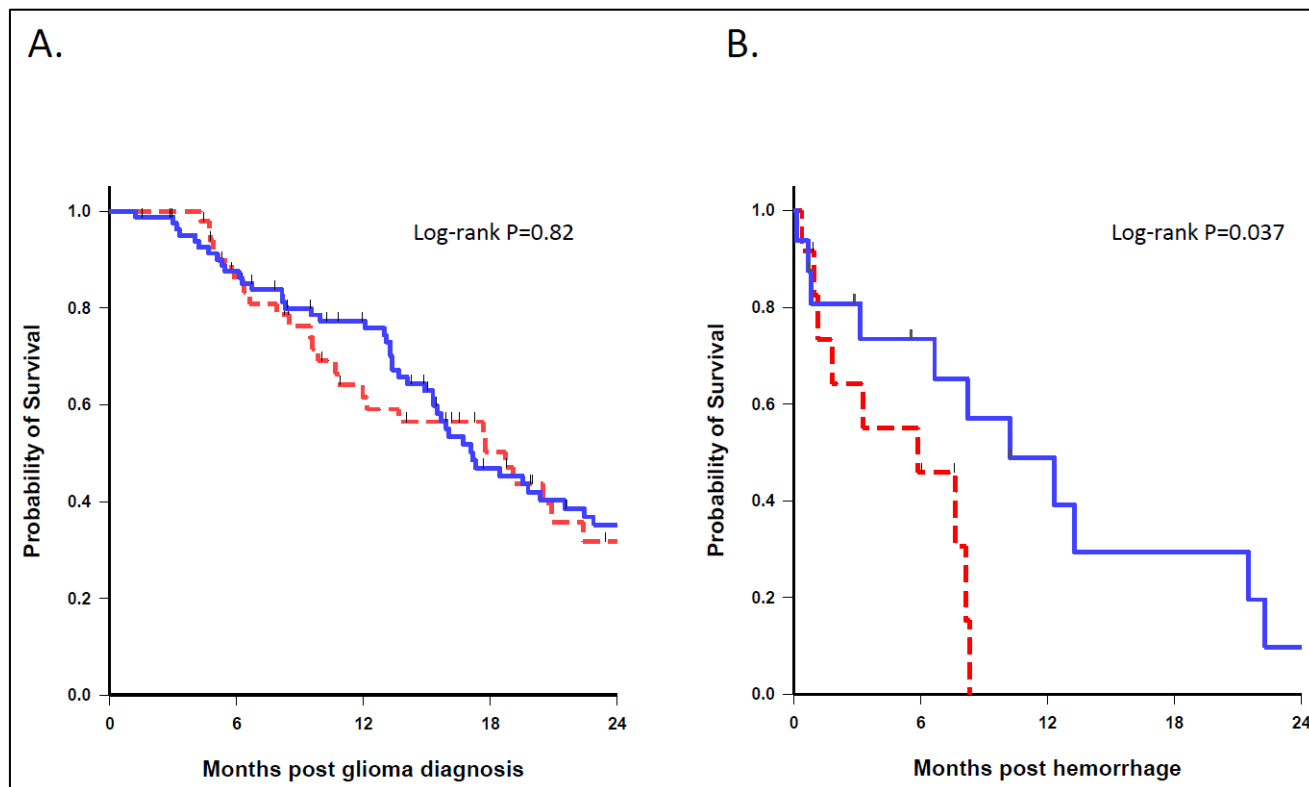
Pierwszorzędownym punktem końcowym było wystąpienie dużego krwawienia śródczaszkowego od diagnozy giejaka.

Do badania zakwalifikowano 133 pacjentów z pierwotnym nowotworem mózgu (50 osób przyjmujących *enoxaparinum* i 83 osoby bez leczenia *enoxaparinum*). Średni wiek w grupie przyjmującej *enoxaparinum* wyniósł 62 lata (zakres: 26-89), natomiast w grupie kontrolnej 61 lat (24-82). W obu grupach większość pacjentów stanowili mężczyźni, odpowiednio 66% i 58%. Wśród pacjentów włączonych do badania najczęstszą diagnozą był giejak wielopostaciowy (84%), a następnie skąpodrzewiak anaplastyczny (10%) oraz gwiaździk anaplastyczny (5%). Porównywane grupy były podobne pod względem wieku, płci oraz leczenia zastosowanego względem choroby podstawowej (np. radioterapia i operacja) wraz z terapeutycznym zastosowaniem aspiryny. Nadciśnienie tętnicze krwi występowało istotnie statystycznie częściej w grupie osób bez leczenia *enoxaparinum* w porównaniu do osób przyjmujących *enoxaparinum* (49% vs 26%, $p=0,01$). W grupie przyjmującej *enoxaparinum* w przypadku 29 osób (58%) leczenie przeciwzakrzepowe zastosowane z powodu zatorowości płucnej, natomiast w przypadku 21 osób (42%) z powodu izolowanej zakrzepicy żył głębokich. Większość pacjentów przyjmowała *enoxaparinum* w dawce 1 mg/kg (76%) dwa razy dziennie, 2 pacjentów przyjmowało *enoxaparinum* w dawce 1,5 mg/kg (4%), w przypadku 8 pacjentów *enoxaparinum* była podawana w dawkach niższych niż terapeutyczne (16%), a w przypadku 2 pacjentów nie podano takiej informacji.

3.4.5.1. Wyniki analizy skuteczności

Mediana przeżycia całkowitego była podobna w obydwu badanych grupach i wyniosła 18,7 miesiąca w grupie przyjmującej *enoxaparinum* oraz 17,1 miesiąca w grupie kontrolnej ($p=0,82$). Szczegóły zostały przedstawione

na poniższych wykresach (grupa *enoxaparinum* – linia czerwona przerywana; grupa kontrolna – linia niebieska ciągła).



Ryc. 3 Krzywa Kaplana-Meiera dot. przeżycia całkowitego w grupie *enoxaparinum* i w grupie kontrolnej (wykres A) oraz przeżycia całkowitego po krwawieniu w grupie *enoxaparinum* i w grupie kontrolnej (wykres B)

Nie mniej jednak zdiagnozowanie krwawienia śródczaszkowego podczas przyjmowania *enoxaparinum* było związane z istotnie statystycznie krótszym przeżyciem niż wśród pacjentów z grupy kontrolnej (3,3 miesiąca w grupie przyjmującej *enoxaparinum* w porównaniu do 10,2 miesięcy w grupie kontrolnej; $p=0,012$).

3.4.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Krwawienia śródczaszkowe w momencie diagnozy glejaka

Ogółem w okresie obserwacji objętym badaniem w obu badanych grupach wystąpiło 61 krwawień śródczaszkowych. Istotnie statystycznie więcej krwawień śródczaszkowych w momencie diagnozy glejaka wystąpiło w grupie kontrolnej (46%, 16 z 38 pacjentów, którzy doświadczyli krwawienia śródczaszkowego w okresie obserwacji objętej badaniem) w porównaniu do grupy przyjmującej *enoxaparinum* (13%, 3 z 23 pacjentów, którzy doświadczyli krwawienia śródczaszkowego w okresie obserwacji objętej badaniem) ($p=0,023$).

Skumulowany wskaźnik występowania krwawienia śródczaszkowego

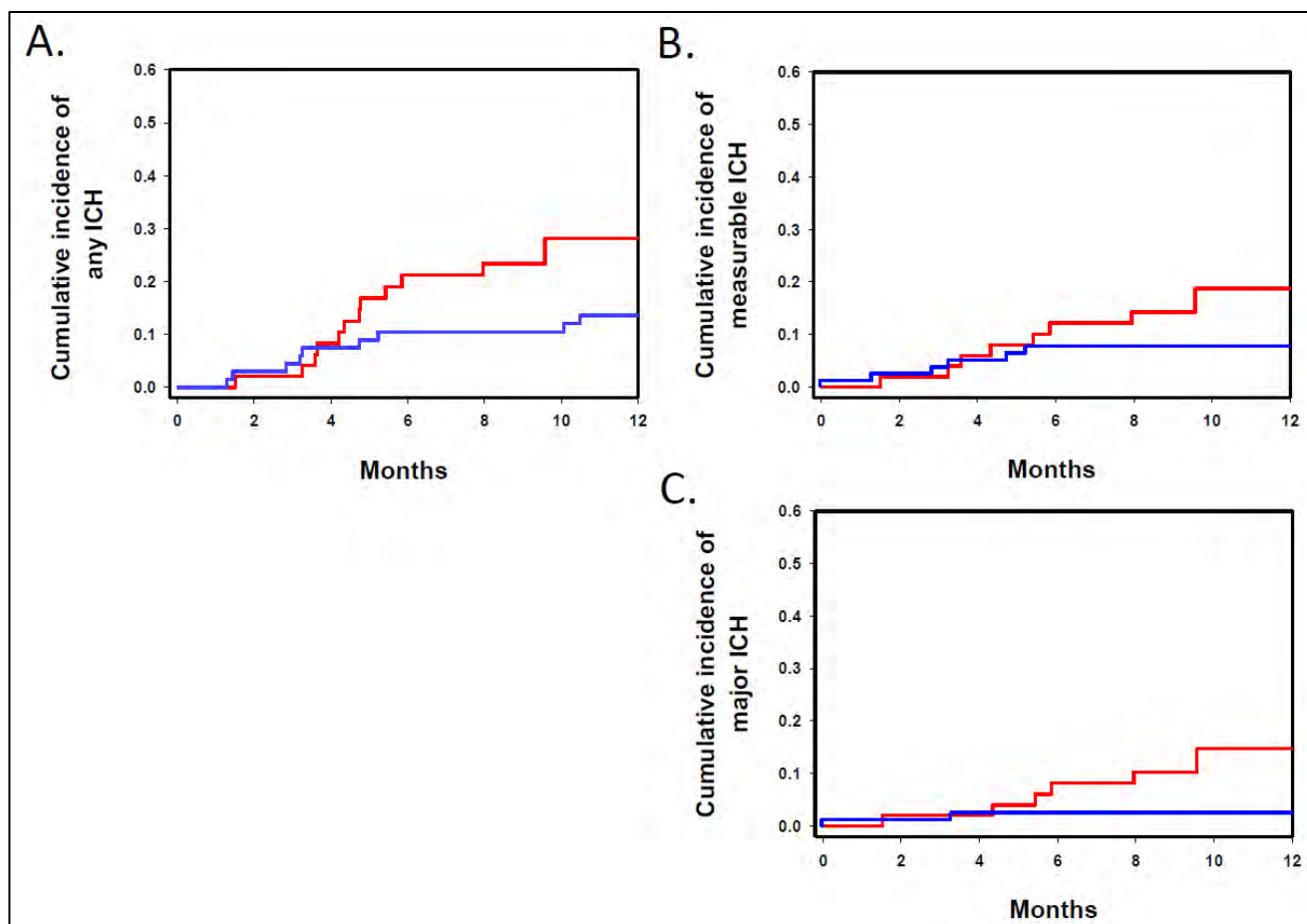
Do wyliczenia skumulowanego wskaźnika występowania krwawienia śródczaszkowego brano pod uwagę jedynie krwawienia śródczaszkowe, które wystąpiły po dniu zdiagnozowania glejaka.

Wskaźnik wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia po pierwszym roku wyniósł 28,1% w grupie przyjmującej *enoxaparinum* w porównaniu do 13,6% w grupie kontrolnej (HR=1,39 [95%CI: 0,75-2,55], $p=0,37$) po rozpoznaniu glejaka.

Wskaźnik wystąpienia krwawienia śródczaszkowego mierzalnego po pierwszym roku wyniósł 18,8% w grupie przyjmującej *enoxaparinum* w porównaniu do 7,8% w grupie kontrolnej (HR=2,16 [95%CI: 0,99-4,74], $p=0,05$). Podawanie *enoxaparinum* wiązało się z ponad 3-krotnie większym ryzykiem (HR=3,37 [95%CI: 1,02; 11,14])

rozwoju dużego krwawienia śródczaszkowego po pierwszym roku (14,7% w grupie *enoxaparinum* w porównaniu do 2,5% w grupie kontrolnej, $p=0,036$).

Szczegóły zostały przedstawione na poniższych wykresach (grupa *enoxaparinum* – linia czerwona; grupa kontrolna – linia niebieska ciągła).



Ryc. 4: A: Skumulowana wskaźnik częstości występowania jakichkolwiek krwawień śródczaszkowych u pacjentów z glejakiem
 B Skumulowana wskaźnik częstości występowania mierzalnych krwawień śródczaszkowych u pacjentów z glejakiem
 C Skumulowana wskaźnik częstości występowania dużych krwawień śródczaszkowych u pacjentów z glejakiem

Krwawienia śródczaszkowe związane z rozpoczęciem leczenia *enoxaparinum*

Skumulowany wskaźnik występowania dużych krwawień po rozpoczęciu leczenia *enoxaparinum* w pierwszym roku obserwacji wyniósł 17,03% [95%CI: 7,83-29,21]. W celu dalszego przeanalizowania związku pomiędzy podawaniem *enoxaparinum*, a wystąpieniem krwawienia śródczaszkowego, *enoxaparinum* była rozważana jako zmienna zmieniająca się w czasie w modelu Fine-Gray. Analiza ta wykazała, że podczas ekspozycji na leczenie *enoxaparinum* występowało około 13 razy większe ryzyko rozwoju dużego krwawienia śródczaszkowego (HR=13,29 [95%CI: 3,33-52,85], $p<0,0001$).

3.4.6. Badanie Nam 2017

Celem retrospektywnego rejestrowego badania *Nam 2017* było porównanie heparyn drobnocząsteczkowych (*enoxaparinum*, *dalteparinum*) z doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC) u pacjentów z udarem mózgu związanym z chorobą nowotworową.

W badaniu dokonano przeglądu danych pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu i chorobą nowotworową, którzy byli leczeni w 2 ośrodkach w czasie 72 godz. od momentu wystąpienia objawów udaru w latach 2012-2015.

Wykluczano osoby z miażdżycą dużych naczyń, chorobą okluzyjną małych naczyń, przyjmujących terapie trombolityczne, osoby z pierwotnym guzem mózgu, bez wykonanego MRI i z nowotworami krwi.

Pacjenci (48 os.) ci zostali podzieleni na 2 grupy – grupę, która otrzymywała NOAC (dabigatran, rywaroksaban) i grupę, która otrzymywała heparyny drobnocząsteczkowe (*enoxaparinum*, *dalteparinum*).

3.4.6.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W badaniu poddano ocenie 48 osób w średnim wieku 69 lat. Siedmiu było leczonych NOAC (2 os. dabigatran, 5 os. rywaroksaban), zaś 41 heparynami (25 os. *enoxaparinum*, 16 os. *dalteparinum*).

Większość badanych (tj. 34/48 os. – 71%) miała umiarkowany stopień niepełnosprawności w zmodyfikowanej skali Rankina w okresie 3 mies., 27 os. (56%) zmarło w okresie obserwacji 90 dni, 24 os. (50%) miało nawrót zdarzeń naczyniowych sercowo-mózgowych, 18 os. (38%) miało powikłania krwotoczne, 20 os. (42%) doświadczyło pogorszenia wczesnego stanu neurologicznego a 28 os. (58%) miało nowe zmiany zakrzepowo/zatorowe.

Wśród 18 przypadków powikłań krwotocznych, w 12 przypadkach konieczne było tymczasowe wstrzymanie leczenia lub jego zmiana (8 przypadków w grupie *enoxaparinum*, 2 przypadki w grupie *dalteparinum*, 2 w grupie rywaroksabanu).

Zaobserwowano 3 przypadki, w których konieczna była zmiana dawkowania leku z powodu nawrotu zakrzepu/zatoru (po jednym w grupie *enoxaparinum*, *dalteparinum* i dabigatranu).

Nie zanotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami heparyn i NOAC w zakresie: charakterystyki demograficznej i klinicznej oraz zmian radiologicznych.

W grupie, która otrzymywała NOAC wystąpiło mniej przypadków wczesnego pogorszenia stanu neurologicznego niż w grupie heparyn (14% vs 46%), mniej nowych zmian zakrzepowo-zatorowych (57% vs 59%), lepszy stan sprawności w 3 mies. (mniej punktów w zmodyfikowanej skali Rankina – 57% vs 77%), mniej przypadków śmierci w ciągu 90 dni (57% vs 59%), mniej powikłań krwotocznych (29% vs 39%), lecz więcej zdarzeń naczyniowych sercowo-mózgowych (57% vs 49% - wynik nieistotny statystycznie).

3.4.7. Badanie Ozaslan 2018

Celem wieloośrodkowego prospektywnego obserwacyjnego badania *Ozaslan 2018* (akronim TREBECA) było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa heparyn drobnocząsteczkowych (*enoxaparinum*, *bemiparinum*, *tinzaparinum*) u pacjentów ambulatoryjnych z rozpoznaniem choroby nowotworowej i niskim ryzykiem rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej.

Kryteria włączenia pacjentów do badania: wiek ≥ 18 lat, wyrażenie świadomej zgody, zdiagnozowana choroba zatorowo-zakrzepowa, choroba nowotworowa, minimalna oczekiwana długość życia 6 mies.

Kryteria wykluczenia z badania to m.in. aktywne krwawienie lub ryzyko wystąpienia krwawienia, przejście dużego zabiegu chirurgicznego w ostatnich 7 dniach przed włączeniem do badania, wysokie ryzyko zatorowości płucnej, niestabilny stan kardiologiczno-pulmonologiczny pacjenta, ciężka choroba okluzyjna żył, trombocytopenia.

Okres obserwacji pacjentów badaniu wyniósł 12 mies., zaś pacjenci byli monitorowani na 5 wizytach które odbyły się w dniu 0, 15 dniu, w 3 mies., w 6 mies. i w 12 mies. Drobnocząsteczkowe heparyny były podawane przez minimum 3 mies. z możliwością kontynuowania terapii. Dopuszczalne były czasowe przerwy w leczeniu. Dyskontynuacja miała miejsce w przypadku pominięcia 2 kolejnych dawek.

Punkty końcowe podlegające ocenie w badaniu to skuteczność heparyn drobnocząsteczkowych w leczeniu zakrzepicy u pacjentów z rakiem i chorobą zakrzepowo-zatorową, w tym we wczesnym stadium regresji zakrzepu/zatoru (klinicznej i/lub radiologicznej) oraz nawrót choroby zakrzepowo-zatorowej w późniejszym

stadium. Dodatkowo badano min. bezpieczeństwo heparyn drobnocząsteczkowych, czynniki, które wiążą się z wystąpieniem choroby zakrzepowo-zatorowej, *compliance* w warunkach ambulatoryjnych i odsetek incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W badaniu uczestniczyło 250 osób, z czego:

- 239 os. (95,6%) było obserwowanych przez 15 dni,
- 176 os. (70,4 %) było obserwowanych przez 3 mies.,
- 130 os. (52,0%) było obserwowanych przez 6 mies.,
- 91 os. (36,4%) było obserwowanych przez 12 mies.

133 os. miały podawaną *enoxaparinum*, 112 os. miało podawaną *bemiparinum*, a 5 os. – *tinzaparinum*. Przyczynami dyskontynuacji leczenia były: zgon (111 os.), utrata z obserwacji (34 os.), błędy w pozyskaniu świadomej zgody (8 os.), ciężkie zdarzenia niepożądane (2 os.). Zmiany zakrzepowo-zatorowe wykryto w kończynach dolnych u 66,8% osób, w kończynach górnych u 14,8% os., w płucach u 19,2% os., kilka osób miało zmiany zakrzepowo zatorowe w innych częściach ciała. Pacjenci mieli zdiagnozowane różne typy nowotworów: płuca, piersi, jelita grubego, żołądka, trzustki, układu moczowego, rozrodczego i in. We wszystkich rodzajach nowotworów zakrzepy/zatory istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej miały umiejscowienie w lewej nodze niż w innej kończynie.

3.4.7.1. Wyniki analizy skuteczności

Terapia antykoagulacyjna spowodowała zanik zakrzepu/zatoru u 15 (6,3%) osób w 15 dniu terapii heparynami. Zanik zakrzepu/zatoru odnotowano u 1,5% osób otrzymujących *enoxaparinum* i u 11,6% os. otrzymujących *bemiparinum* (różnica była istotna statystycznie, $p = 0,001$).

Zanik zakrzepu/zatoru zanotowano dodatkowo u 46% w 3 mies. obserwacji (u 35/81 os. tj. 43,2% otrzymujących *enoxaparinum* i u 46/81 os. tj. 56,8% otrzymujących *bemiparinum*). Różnica była istotna statystycznie, $p = 0,002$.

Zanik zakrzepu/zatoru zanotowano dodatkowo u 22 osób (16,9%) w 6 mies. obserwacji (u 5/22 os. tj. 22,7% otrzymujących *enoxaparinum* i u 15/22 os. tj. 68,2% otrzymujących *bemiparinum*). Różnica była istotna statystycznie, $p = 0,000$.

Zanik zakrzepu/zatoru zanotowano dodatkowo u 5 osób (5,5%) w 12 mies. obserwacji (u 1 os. tj. 20,0% otrzymujących *enoxaparinum* i u 4/5 os. tj. 80,0% otrzymujących *bemiparinum*). Różnica była istotna statystycznie, $p = 0,026$.

Wśród osób, które otrzymywały *tinzaparinum* zanik zakrzepu/zatoru zaobserwowano u 2 w 6 mies. obserwacji, zaś 4 osoby przerwały terapię.

Łącznie, stosowanie heparyn wiązało się z zanikiem zakrzepów/zatorów u 6,3% osób w 15 dniu terapii, 38,4% osób w 3 mies. obserwacji, 47,2% osób w 6 mies. obserwacji i 49,2% os. w 12 mies. obserwacji. Nawrót choroby zaobserwowano u 4,1% osób.

3.4.7.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Dyskontynuację leczenia heparynami zanotowano u 2 osób z powodu krwawienia do przewodu pokarmowego (po jednej osobie z grupy). Nie zanotowano przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z terapią, skutkujących przerwaniem leczenia. Nie obserwowano trombocytopenii stopnia 3 i 4 ani innych zdarzeń niepożądanych.

3.5. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

Zespół antyfosfolipidowy

Według autorów badania *Ismail 2016* w badaniu nie wykazano, aby podanie *enoxaparinum* wraz z aspiryną u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym i wcześniejszymi samoistnymi poronieniami w wywiadzie wiązało się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem żywych urodzeń w porównaniu z placebo. Autorzy publikacji podają dla tego punktu końcowego dwa współczynniki ryzyka względnego, bez podania wyjaśnienia, stąd nie jest pewna poprawność metodologiczna przedstawionych w publikacji źródłowej współczynników.

Odsetek ciąż w okresie obserwacji do 6 mies. był istotnie statystycznie wyższy w grupie interwencji niż w grupie placebo, jednak nie wykazano tego efektu dla okresu obserwacji 6-12 mies. Ponadto w opinii analityków podane przez autorów publikacji odsetki są nieprawidłowe dla okresu 6-12 mies., gdyż podano je z przeliczeniem na wszystkie kobiety w danej grupie biorące udział w badaniu, nie zaś z przeliczeniem na kobiety, które jeszcze w ciąży nie są lub były, ale już nie są i mają szansę zajść w ciążę ponownie.

W opinii autorów badania zastosowanie leczenia antykoagulacyjnego w okresie przed poczęciem pozwala na uzyskanie wyższego odsetka ciąż, zmniejsza liczbę samoistnych poronień i poprawia wyniki zdrowotne w czasie ciąży.

Należy zachować ostrożność wnioskowania z tego badania, bowiem publikacja jest w wersji bez korekty (ang. *uncorrected proof*) i może zawierać nieścisłości. Ponadto badanie było jednoosrodkowe, a liczba pacjentek w nim uczestniczących niewielka.

Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. – profilaktyka i leczenie

W badaniu *Bohnhoff 2016* w opinii autorów wykazano, że noworodki urodzone przedwcześnie (<37 tyg. ciąży) wymagają podaży wyższych dawek *enoxaparinum* w postępowaniu przeciwzakrzepowym w zakrzepicy żyłnej niż noworodki urodzone w późniejszym wieku ciążowym. W opinii autorów wykazano też, że podanie *enoxaparinum* wiąże się z niskim odsetkiem powikłań w okresie 6-24 mies. obserwacji. Należy jednak zachować ostrożność wnioskowania z tego badania z powodu niewielkiej liczebności populacji biorącej w nim udział oraz z powodu tego, że *enoxaparinum* była podawana w innych warunkach (leczenie szpitalne) niż będzie to miało miejsce w przypadku przedłużenia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla *enoxaparinum* w ocenianym wskazaniu (zakup leku w aptece na receptę).

W badaniu *Diab 2017* wykazano, że właściwości *enoxaparinum* podawanej i.v. lub s.c. były podobne w odniesieniu do liczby dawek, jakie trzeba podać celem osiągnięcia docelowego poziomu anty-Xa, skuteczności i bezpieczeństwa w populacji, która otrzymywała *enoxaparinum* w celach leczniczych oraz w populacji, która otrzymywała *enoxaparinum* w celach profilaktycznych. W opinii autorów badania droga dożylna podaży *enoxaparinum* jest atrakcyjną opcją podaży leku u krytycznie chorych dzieci, gdyż powtarzalna podaż s.c. skutkuje bólem, siniaczeniem, krwiakami i stresem dla pacjentów.

W badaniu *Fan 2017* wykazano brak istotnych statystycznie różnic w osiągniętych wynikach zdrowotnych i odpowiedzi na terapię *enoxaparinum* w grupie dzieci z chorobą zakrzepowo-zatorową z niskim oraz z wysokim poziomem anty-Xa. Jedynie w grupie z nieokluzyjną chorobą zakrzepowo-zatorową zanotowano istotnie statystycznie większy całkowity zanik choroby w porównaniu z osobami z chorobą okluzyjną. Dzieci, u których pierwszy po wypisie ze szpitala pomiar poziomu anty-Xa był w zakresie terapeutycznym miały istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo na uzyskanie całkowitego zaniku choroby niż dzieci, u których pierwszy pomiar nie był w zakresie terapeutycznym.

W badaniu *Israel 2018* w opinii autorów wykazano, że pacjenci w wieku <2 r.ż. z wrodzoną wadą serca wymagają wyższych dawek *enoxaparinum*, żeby osiągnąć cel terapeutyczny osiągnięcia poziomu anty-Xa w zakresie 0,25-0,49 IU/ml.

W badaniu *Rebello 2016* wykazano, że stosowanie *enoxaparinum* u dzieci z powikłaniami zakrzepowymi po infekcjach głowy i szyi, w tym w zespole Lemierre'a pozwala uzyskać poprawę zakrzepu/zatoru lub jego całkowity zanik u 10/11 z nich. Nie zanotowano przypadków powikłań po stosowanym leczeniu antykoagulacyjnym.

W badaniu *Smith 2017* w opinii autorów wykazano, że stosowanie *enoxaparinum* u dzieci z chorobą zakrzepowo-zatorową związaną z centralnym dostępem dożylnym (cewnikiem) przez 6 tyg. nie jest gorsze od tej terapii stosowanej przez 3 mies.

Należy mieć na uwadze, że wszystkie włączone do opracowania badania są badaniami retrospektywnymi obserwacyjnymi, o niewielkich liczebnościach pacjentów w nich uczestniczących, zaś podanie *enoxaparinum* w większości badań odbywało się w innych warunkach (nadzór szpitalny) niż będzie to miało miejsce w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o przedłużeniu refundacji (zakup leku w aptece, na receptę).

Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

W badaniu *Alzghari 2018* ewaluacja wyników obserwacji od początku do okresu powyżej 6 miesięcy wskazała, że odsetek nawrotu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wyniósł 21,7% w grupie przyjmującej *enoxaparinum* oraz 12,5% i 8,3% odpowiednio w grupie przyjmującej warfarynę i w grupie przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych wyniosła 125 dni w grupie przyjmującej *enoxaparinum* w porównaniu z 210 i 206 dniami odpowiednio w grupie przyjmującej warfarynę i w grupie przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa.

W badaniu *Alzghari 2018* odsetek dużych krwawień był najwyższy w grupie przyjmującej warfarynę (7,1%) w porównaniu do 4,4% i 6,3% odpowiednio w grupie przyjmującej *enoxaparinum* i w grupie przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ($p=1,000$). Żaden pacjent z pierwotnym lub przerzutowym guzem mózgu nie doświadczył dużego krwawienia. Odsetek zgonów był największy w grupie pacjentów przyjmujących *enoxaparinum*, w porównaniu do pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę i grupy przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa. Przez cały okres badania zmarło 56,5% pacjentów w grupie stosującej *enoxaparinum*, w porównaniu do 23,2% i 14,6% odpowiednio w grupie przyjmującej warfarynę i w grupie przyjmującej doustny inhibitor czynnika Xa. Była to różnica istotna statystycznie ($p=0,0007$).

W badaniu *Horstman 2018* porównano m.in. *enoxaparinum* podawaną raz dziennie do *enoxaparinum* podawanej dwa razy dziennie w kontekście wystąpienia krwawienia śródczaszkowego. Wśród 2 z 19 pacjentów (10,5%) przyjmujących *enoxaparinum* raz dziennie (1,5 mg/kg) oraz wśród 2 z 14 pacjentów (14,3%) przyjmujących *enoxaparinum* dwa razy dziennie (1 mg/kg co 12 godzin) wystąpiło krwawienie śródczaszkowe. Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=1,0$).

W badaniu *Khorana 2017* żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 12% pacjentów w grupie przyjmującej *dalteparinum* (6 z 50 os.) w porównaniu do 21% pacjentów w grupie pacjentów podlegających jedynie obserwacji (10 z 48 os.) – ARR=9%, RRR=42%, NNT=12; $p=0,28$, *unstratified* HR=0,64 [95%CI: 0,22; 1,72] oraz *centre-stratified cause-specific* HR=0,69 [95%CI: 0,23; 1,89]. Odnotowano 4 objawowe przypadki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, włączając w to 2 przypadki zatorowości płucnej w grupie pacjentów przyjmujących *dalteparinum* oraz po jednym przypadku zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej w grupie pacjentów podlegających jedynie obserwacji.

W badaniu *Khorana 2017* w trakcie obserwacji odnotowano po jednym dużym krwawieniu w każdej z badanych grup. Krwawienie duże lub krwawienie inne niż duże, ale istotne klinicznie wystąpiło u 7. pacjentów w grupie przyjmującej *dalteparinum* w porównaniu do 1. pacjenta w grupie podlegającej jedynie obserwacji (*centre-stratified cause-specific* HR=7,02 [95%CI: 1,24-131,6], $p=0,025$).

W badaniu *Mantia 2017* mediana przeżycia całkowitego była podobna w obydwu badanych grupach i wyniosła 18,7 miesiąca w grupie przyjmującej *enoxaparinum* oraz 17,1 miesiąca w grupie kontrolnej ($p=0,82$). Nie mniej jednak zdiagnozowanie krwawienia śródczaszkowego podczas przyjmowania *enoxaparinum* było związane z istotnie statystycznie krótszym przeżyciem niż wśród pacjentów z grupy kontrolnej (3,3 miesiąca w grupie przyjmującej *enoxaparinum* w porównaniu do 10,2 miesięcy w grupie kontrolnej; $p=0,012$).

W badaniu *Mantia 2017* podawanie *enoxaparinum* wiązało się z ponad 3-krotnie większym ryzykiem (HR=3,37 [95%CI: 1,02; 11,14]) rozwoju dużego krwawienia śródczaszkowego po pierwszym roku (14,7% w grupie *enoxaparinum* w porównaniu do 2,5% w grupie kontrolnej, $p=0,036$). Skumulowany wskaźnik występowania dużych krwawień po rozpoczęciu leczenia *enoxaparinum* w pierwszym roku obserwacji wyniósł 17,03% [95%CI: 7,83-29,21]. W celu dalszego przeanalizowania związku pomiędzy podawaniem *enoxaparinum*, a wystąpieniem krwawienia śródczaszkowego, *enoxaparinum* była rozważana jako zmienna zmieniająca się w czasie w modelu

Fine-Gray. Analiza ta wykazała, że podczas ekspozycji na leczenie *enoxaparinum* występowało około 13 razy większe ryzyko rozwoju dużego krwawienia śródczaszkowego (HR=13,29 [95%CI: 3,33-52,85], p<0,0001).

W opinii autorów badania *Nam 2017*, nie wykazano istnienia istotnych statystycznie różnic w wynikach zdrowotnych u pacjentów, którzy przyjmowali NOAC a tymi, którzy przyjmowali heparyny drobnocząsteczkowe u pacjentów z kryptogennym udarem mózgu z aktywną chorobą nowotworową. Chorzy przyjmujące NOAC mieli podobne lub nieistotnie statystycznie lepsze wyniki zdrowotne w fazie ostrej i podostrej udaru. W badaniu oceniano też wczesne pogorszenie stanu neurologicznego (do 72 godz.) i nawroty zakrzepów/zatorów w obrazowaniu za pomocą MRI po 4 dniach celem oceny wyników uzyskanych przez chorych w fazie ostrej. W grupie, która przyjmowała NOAC zaobserwowano mniej przypadków wczesnego pogorszenia stanu neurologicznego niż w grupie heparyn (ale wynik nie był istotny statystycznie) i podobną częstość występowania nowych zmian zakrzepowo/zatorowych w fazie ostrej udaru mózgu. W opinii autorów publikacji wydaje się, że NOAC w badanej grupie nie były gorsze niż heparyny drobnocząsteczkowe.

W opinii autorów publikacji *Ozaslan 2018* wykazano, że stosowanie *bemiparinum* jest bardziej skuteczne w leczeniu zatorów/zakrzepów u osób z chorobą nowotworową i niskim ryzykiem rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej niż stosowanie *enoxaparinum*. Ponadto stosowanie heparyn przez krótki okres czasu nie wiąże się ze znacznym odsetkiem osób, u których zanika zakrzep/zator, a skuteczność leczenia wzrasta po 3 mies.

4. Źródła

Alzghari 2017	Alzghari S et al.: Retrospective comparison of low molecular weight heparin vs. Warfarin vs. oral Xa inhibitors for the prevention of recurrent venous thromboembolism in oncology patients: The Re-CLOT study, <i>J Oncol Pharm Practice</i> 1-7, 2017 DOI: 10.1177/1078155217718382
AOTMiT-OT-434-33/2015	<i>Dalteparinum</i> natricum, <i>enoxaparinum</i> natricum, <i>nadroparinum</i> calcicum w wybranych wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nr: AOTMiT-OT-434-33/2015, styczeń 2016
Bohnhoff 2016	Bohnhoff JC et al.: Treatment and follow-up of venous thrombosis in the neonatal intensive care unit: a retrospective study, <i>Journal of Perinatology</i> , 2016, doi:10.1038/jp.2016.218
Diab 2017	Diab Y et al.: IV Versus Subcutaneous Enoxaparin in Critically Ill Infants and Children: Comparison of Dosing, Anticoagulation Quality, Efficacy, and Safety Outcomes, <i>Pediatric Critical Care Medicine</i> , 2017, DOI: 10.1097/PCC.0000000000001126
Fan 2017	Fan J et al.: Association of outcomes and anti-Xa levels in the treatment of pediatric venous thromboembolism, <i>Pediatr Blood Cancer</i> , 2017, DOI: 10.1002/pbc.26629
Horstman 2018	Horstman H et al.: Safety of long-term anticoagulation in patients with brain metastases, <i>Medical Oncology</i> (2018) 35:43, https://doi.org/10.1007/s12032-018-1101-z
Ismail 2015	Ismail A et al.: Randomized controlled study of pre-conception thromboprophylaxis among patients with recurrent spontaneous abortion related to antiphospholipid syndrome, <i>International Journal of Gynecology and Obstetrics</i> , 2015, IJG-08515; No of Pages 5
Israel 2018	Israel E et al.: Establishment of prophylactic enoxaparin dosing recommendations to achieve targeted anti-factor Xa concentrations in children with CHD, <i>Cardiology in the Young</i> , 2018, doi: 10.1017/S1047951118000173
Khorana 2017	Khoran A et al.: Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial, <i>Thrombosis Research</i> , 2017, TR-06562; No of Pages 7
Mantia 2017	Mantina C et al.: Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin, <i>Blood First Edition Paper</i> , prepublished online May 3, 2017; DOI 10.1182/blood-2017-02-767285
Nam 2017	Nam K et al.: Treatment of Cryptogenic Stroke with Active Cancer with a New Oral Anticoagulant, <i>Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases</i> , Vol. 26, No. 12 (December), 2017: pp 2976–2980
Obwieszczenie MZ	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-10-26 (poz.105). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-11-01
Opinia Rady Przejrzystości nr 22/2016 z dn 25.01.2016 r	Opinia Rady Przejrzystości nr 22/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje <i>Dalteparinum</i> natricum, <i>enoxaparinum</i> natricum, <i>nadroparinum</i> calcicum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Ozaslan 2017	Ozaslan E et al.: Effectiveness and Safety of LMWH Treatment in Patients With Cancer Diagnosed With Non-High-Risk Venous Thromboembolism: Turkish Observational Study (TREBECA), <i>Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis</i> 1-7, 2018, sagepub.com/journalsPermissions.nav , DOI: 10.1177/1076029617753538
Rebello 2016	Rebello J et al.: To Anticoagulate? Controversy in the Management of Thrombotic Complications of Head & Neck Infections, <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</i> , 2016, DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.06.013
Smith 2017	Smith R et al.: Six Weeks Versus 3 Months of Anticoagulant Treatment for Pediatric Central Venous Catheter-related Venous Thromboembolism, <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> , 2017
Wytyczne kliniczne	
ESC	Regitz-Zagrosek V. et al., 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy, The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC), Endorsed by: the International Society of Gender Medicine (IGM), the German Institute of Gender in Medicine (DGesGM), the European Society of Anaesthesiology (ESA), and the European Society of Gynecology (ESG), <i>European Heart Journal</i> (2018) 39, 3165–3241
ESC_2	Ibanez B. et al., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), <i>European Heart Journal</i> (2018) 39, 119–177
ESC_EACTS	Baumgartner H. et al., 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), <i>European Heart Journal</i> (2017) 38, 2739–2791

ESC_EHRA_ESO	Kirchhof P. et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO), European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962
ESC_ESVS	Aboyans V. et al., 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS), Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries, Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), European Heart Journal (2018) 39, 763–821
EULAR	Andreoli L. et al., EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome, Ann Rheum Dis 2017;76:476–485
ISTH	Farge D. et al., International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, Lancet Oncol 2016; 17: e452–66
PTK	Kirchhof P., Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016 roku, opracowane we współpracy z EACTS, Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw leczenia migotania przedsionków, Dokument opracowano przy szczególnym udziale European Heart Rhythm Association (EHRA), Niniejszy dokument uzyskał poparcie European Stroke Organisation (ESO), Kardiologia Polska 2016; 74, 12: 1359–1469 [Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusik; konsultacje tłumaczenia i korekta: prof. Dr hab. n. med. Beata Średniawa, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, dr n. med. Urszula Grochowicz]
PTK_2	Baumgartner H. et al., Wytyczne ESC/EACTS dotyczące leczenia zastawkowych wad serca w 2017 roku, Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Kardio- i Torakochirurgów (EACTS) do spraw leczenia zastawkowych wad serca, Kardiologia Polska 2018; 76, 1: 1–62 [Tłumaczenie: dr n. med. Michał Marchel, konsultacje tłumaczenia i korekta: dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek, prof. UJ; prof. dr hab. n. med. Anetta Undas]
PTK_3	Aboyans V et al., Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS, Niniejsze opracowanie obejmuje miażdżycową chorobę pozaczaskowych tętnic szyjnych i kręgowych, tętnic kregkowych, tętnic nerkowych, oraz tętnic kończyn górnych i dolnych Niniejszy dokument uzyskał poparcie Europejskiej Organizacji Udaru Mózgu (ESO), Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej (ESVS) do spraw rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych, Kardiologia Polska 2017; 75, 11: 1065–1160 [Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusik; konsultacje tłumaczenia i korekta: prof. dr hab. n. med. Michał Tendera, dr hab. n. med. Bronisław Bednarz, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, dr n. med. Urszula Grochowicz]
PTK_4	Ibanez B. et al., Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku, Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST, Kardiologia Polska 2018; 76, 2: 229–313 [Tłumaczenie: dr n. med. Piotr Jędrusik; konsultacje tłumaczenia i korekta: prof. dr hab. n. med. Maciej Lesiak, prof. dr hab. n. med. Anetta Undas]
Strony internetowe (data dostępu: 20.11.2018 r.)	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11002	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1486	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10342	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36449	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2525	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9782	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9783	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9784	

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 10. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Dalteparinum natriicum									
<p>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: <1>zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające 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, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; <2>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; 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 żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żyłnej 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</p>									
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990958818	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	82,95	87,10	98,49	80,33	ryczałt	21,36
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990949519	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	113,38	119,05	131,86	100,41	ryczałt	34,65
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990949618	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	137,89	144,78	158,45	120,50	ryczałt	41,15
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	156,11	163,92	178,62	144,59	ryczałt	37,87
Fragmin, roztwór do	10 amp.-strz.po	5909990776412	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o	44,38	46,60	54,27	40,17	ryczałt	17,30

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	0,2 ml		działaniu heparyn drobnocząsteczkowych						
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776511	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	92,01	96,61	108,00	80,33	ryczałt	30,87
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990949410	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	137,89	144,78	158,45	120,50	ryczałt	41,15
Enoxaparinum natrium									
<p>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: <1>zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmierne podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; <2>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; 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żyłnej 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</p>									
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990048328	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	21,07
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990048427	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	96,41	101,23	112,62	80,33	ryczałt	35,49
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990774821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	135,53	142,31	155,98	120,50	ryczałt	38,68
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990775026	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	175,12	183,88	199,27	160,66	ryczałt	42,88
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990774920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	265,39	278,66	295,47	200,83	ryczałt	99,97

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990891429	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	292,08	306,68	324,35	240,99	ryczałt	89,76
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990891528	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	345,84	363,13	382,09	301,24	ryczałt	88,85
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5906395161096	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	164,16	172,37	189,18	189,18	ryczałt	5,33
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5906395161010	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	32,83	34,47	42,14	40,17	ryczałt	5,17
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5906395161034	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	65,66	68,94	80,33	80,33	ryczałt	3,20
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5906395161058	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	98,50	103,43	117,10	117,10	ryczałt	3,20
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5906395161072	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	131,33	137,90	153,30	153,30	ryczałt	4,27
Nadroparinum calcicum									
<p>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: <1>zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające 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, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; <2>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; 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 żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żyłnej 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</p>									
Fraxiparine, roztwór	10 amp.-strz.po	5909990075621	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	21,07

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	0,3 ml		działaniu heparyn drobnocząsteczkowych						
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990716821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	64,39	67,61	76,71	53,55	ryczałt	26,36
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990075720	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	103,47	108,64	120,03	80,33	ryczałt	42,90
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990716920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	128,00	134,40	147,50	107,11	ryczałt	43,59
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990075829	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	160,54	168,57	182,81	133,88	ryczałt	52,49
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990836932	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	183,88	193,07	208,46	160,66	ryczałt	52,07
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990837038	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	263,00	276,15	293,25	214,21	ryczałt	84,73
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990837137	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	307,17	322,53	340,77	267,77	ryczałt	80,11

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. Dalteparinum, Enoxaparinum, Nadroparinum

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
10	Search (((("Dalteparin"[Mesh]) OR (dalteparin OR Tedelparin OR Dalteparin Sodium OR Sodium, Dalteparin)) OR "Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin*) OR "Nadroparin"[Mesh]) OR (Nadroparin* OR Nadroparin Calcium OR Calcium, Nadroparin) Filters: Publication date from 2016/01/07 to 2018/11/20; Humans; English; Polish	479
9	Search (((("Dalteparin"[Mesh]) OR (dalteparin OR Tedelparin OR Dalteparin Sodium OR Sodium, Dalteparin)) OR "Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin*) OR "Nadroparin"[Mesh]) OR (Nadroparin* OR Nadroparin Calcium OR Calcium, Nadroparin) Filters: Publication date from 2016/01/07 to 2018/11/20; Humans	493
8	Search (((("Dalteparin"[Mesh]) OR (dalteparin OR Tedelparin OR Dalteparin Sodium OR Sodium, Dalteparin)) OR "Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin*) OR "Nadroparin"[Mesh]) OR (Nadroparin* OR Nadroparin Calcium OR Calcium, Nadroparin) Filters: Publication date from 2016/01/07 to 2018/11/20	834
7	Search (((("Dalteparin"[Mesh]) OR (dalteparin OR Tedelparin OR Dalteparin Sodium OR Sodium, Dalteparin)) OR "Enoxaparin"[Mesh]) OR Enoxaparin*) OR "Nadroparin"[Mesh]) OR (Nadroparin* OR Nadroparin Calcium OR Calcium, Nadroparin)	6413
6	Search Nadroparin* OR Nadroparin Calcium OR Calcium, Nadroparin	683
5	Search "Nadroparin"[Mesh]	475
4	Search Enoxaparin*	5005
3	Search "Enoxaparin"[Mesh]	3192
2	Search dalteparin OR Tedelparin OR Dalteparin Sodium OR Sodium, Dalteparin	1277
1	Search "Dalteparin"[Mesh]	850

5.3. Zestawienie wskazań zarejestrowanych

Tabela 12. Zestawienie zarejestrowanych wskazań ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Dalteparinum natriicum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990958818	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich. Niestabilna choroba wieńcowa (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q). 	http://pub.rejestry.medyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11002
Dalteparinum natriicum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990949519	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekłe leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi. 	
Dalteparinum natriicum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990949618	<ul style="list-style-type: none"> Zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek. 	
Dalteparinum natriicum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717	<ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka przeciwzakrzepowa związana z zabiegami chirurgicznymi. 	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Dalteparinum natriicum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776412	<ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych unieruchomionych z przyczyn medycznych: z zastoinową niewydolnością serca w III lub IV klasie NYHA lub ostrą niewydolnością oddechową, z ostrym zakażeniem, z ostrą chorobą reumatyczną lub ostrą chorobą zapalną jelit, i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich np. wiek powyżej 75 lat, otyłość, choroba nowotworowa, zakrzepica żył głębokich w wywiadzie. 	
Dalteparinum natriicum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776511		
Dalteparinum natriicum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990949410		
Enoxaparinum natriicum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990048328	<ul style="list-style-type: none"> Zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów chirurgicznych z grup umiarkowanego i wysokiego ryzyka, w szczególności poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym lub zabiegom w chirurgii ogólnej, w tym zabiegom w chirurgii onkologicznej. Zapobieganiu żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych z ostrymi schorzeniami (takimi jak ostra niewydolność serca, niewydolność oddechowa, ciężkie zakażenia lub choroby reumatyczne) i ograniczoną mobilnością, narażonych na podwyższone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP), z wyłączeniem zatorowości płucnej, która może z dużym prawdopodobieństwem wymagać leczenia trombolitycznego lub zabiegu operacyjnego. Zapobieganiu tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy. Oстрым zespołе wieńcowym: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), w skojarzeniu z podawanym doustnie kwasem acetylosalicylowym. Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym zarówno u pacjentów leczonych zachowawczo, jak i poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1486 http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10342 http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36449
Enoxaparinum natriicum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990048427		
Enoxaparinum natriicum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990774821		
Enoxaparinum natriicum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990775026		
Enoxaparinum natriicum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990774920		
Enoxaparinum natriicum	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990891429		
Enoxaparinum natriicum	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990891528		
Enoxaparinum natriicum	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5906395161096		
Enoxaparinum natriicum	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5906395161010		
Enoxaparinum natriicum	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5906395161034		
Enoxaparinum natriicum	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5906395161058		
Enoxaparinum natriicum	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5906395161072		

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990075621	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i w chirurgii ortopedycznej. • Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niewydolność serca, ciężkie zakażenia). • Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy. • Leczenie zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości. • Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q w leczeniu skojarzonym z kwasem acetylosalicylowym. 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2525
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990716821		
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990075720		
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990716920		
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990075829		
Nadroparinum calcicum	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990836932		
Nadroparinum calcicum	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990837038	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9783	
Nadroparinum calcicum	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990837137	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9784	