



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leki zawierające substancje czynne:
dalteparinum natricum,
enoxaparinum natricum,
nadroparinum calcicum,
w wybranych wskazaniach innych niż wymienione
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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-33/2015

Data ukończenia: 20 stycznia 2016 r.

Wykaz skrótów

ACC – ang. *American College of Cardiology*

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AHA – ang. *American Heart Association*

aPLAb – przeciwciała antyfosfolipidowe

ASA – ang. *acetylosalicylic acid*, kwas acetylosalicylowy

ASCO – ang. *American Society of Clinical Oncology*

ASH – ang. *American Society of Hematology*

b.d. – brak danych

BCSH – ang. *British Committee for Standards in Haematology*

BJH – ang. *British Journal of Haematology*

BMI – ang. *Body Mass Index*, wskaźnik masy ciała

CBSLI – ang. *Clinical and Laboratory Standards Institute*

CHB – cena hurtowa brutto

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – ang. *confidence interval*, przedział ufności

CSVT – ang. *cerebral sinus venous thrombosis*, zakrzepica żył i zatok mózgu

CTR – ang. *complete thrombus resolution*, całkowity zanik skrzepliny

EAN – ang. *european article number*, europejski kod towarowy

EMA – ang. *European Medicines Agency*

ESC – ang. *European Society of Cardiology*

FDA – ang. *Food and Drug Administration*

HR – ang. *hazard ratio*, współczynnik ryzyka

INR – ang. *international normalized ratio*, wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego

ISTH – ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

IU – ang. *international unit*, jednostka międzynarodowa

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LMWH – ang. *low-molecular-weight heparin*, heparyny drobnocząsteczkowe

m.c. – masa ciała

MZ – Ministerstwo Zdrowia

N – liczba osób w grupie

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne

NYHA – ang. *New York Heart Association*

OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans

p – poziom istotności

PCI – ang. *percutaneous coronary interventions*

PO – poziom odpłatności

PPH – ang. *primary pulmonary hypertension*, pierwotne nadciśnienie płucne

PTNP – ang. *persistent thrombus, non-progres-sive (improved or stable)*, utrzymująca się skrzeplina, nieulegająca progresji

PVOD – ang. *pulmonary veno-occlusive disease*, choroba zarostowa żył płucnych

RCOG – ang. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

RCT – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną

RR – ang. *Relative Risk, Risk Ratio*, ryzyko względne

SIGN – ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TFMP – ang. *tissue factor-bearing microparticles*, czynnik tkankowy związany z mikrocząsteczkami

UCZ – urzędowa cena zbytu

UFH – ang. *unfractionated heparin*, heparyny niefrakcjonowane

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

VKA – ang. *vitamin K antagonists*, antagoniści witaminy K

VTE – ang. *venous thromboembolism*, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WLF – wysokość limitu finansowania

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	7
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
3.1. Interwencja oceniana	9
3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości	10
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	12
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
5. Wskazanie dowodów naukowych.....	19
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo	21
5.1.1. Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe	21
5.1.2. Zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka	22
5.1.3. Niedobór białka C lub białka S – diagnostyka	22
5.1.4. Zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. – profilaktyka i leczenie	22
5.1.5. Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe	25
5.1.6. Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową	26
5.1.7. Ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż określone w ChPL	26
5.1.8. Schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA).....	27
5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje	28
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	30
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	30
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	31
7. Opinie ekspertów klinicznych	32
8. Podsumowanie	33
9. Załączniki	38
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	38
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji	39
9.3. Zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji	40
10. Piśmiennictwo	44

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2015-12-29
PLA.4600.512.2015.2.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: *Dalteparinum natriicum*, *Enoxaparinum natriicum* lub *Nadroparinum calcicum* we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną: *Dalteparinum natriicum*, *Enoxaparinum natriicum* lub *Nadroparinum calcicum*, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych zawierających substancję czynną: *Dalteparinum natriicum*, *Enoxaparinum natriicum* lub *Nadroparinum calcicum*, na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Dalteparinum natriicum			
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776412	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Wielka Brytania
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776511	
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990949410	
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990949519	
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990949618	
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz. z igłą po 0,72 ml	5909990949717	
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990958818	
Enoxaparinum natriicum			
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990048328	Sanofi-Aventis France 1- 13 boulevard Roman Rolland, 75 014 Paryż,
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990048427	

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990774821	Francja
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990774920	
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990775026	
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990891429	Aventios Pharma Limited, One Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS, Wielka Brytania
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990891528	
Nadroparinum calcicum			
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990075621	GlaxoSmithKlein Export Ltd, 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990075720	
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990075829	
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990716821	
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990716920	
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990836932	
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990837038	
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990837137	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU, ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań wymienionych w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wskazania, których dotyczy niniejszy raport

Substancja czynna, postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Dalteparinum natricum, roztwór do wstrzykiwań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 jest nie zadowalające z uwagi na: <ul style="list-style-type: none"> 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.
Enoxaparinum natricum, roztwór do wstrzykiwań	
Nadroparinum calcicum, roztwór do wstrzykiwań	

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną: *Dalteparinum natriicum*, *Enoxaparinum natriicum* lub *Nadroparinum calcicum*, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazane w rozdziale 1. *Podstawowe informacje o zleceniu* technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiących integralną część niniejszego opracowania raportów nr: AOTM-DS-434-5/2013, AOTM-DS-434-7/2013, AOTM-DS-434-9/2013, AOTM-DS-434-10/2013, AOTM-DS-434-12/2013, AOTM-DS-434-13/2013, AOTM-DS-434-14/2013, AOTM-DS-434-19/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

Tabela 3. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań Agencji

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych	<p>W przypadku wskazań rejestracyjnych zmiany dotyczą głównie rozszerzenia, zawężenia lub modyfikacji brzmienia dotychczas zarejestrowanego wskazania. W odniesieniu do działań niepożądanych, najnowsze Charakterystyki Produktów Leczniczych uzupełnione są o nowe działania niepożądane oraz o modyfikację brzmienia niektórych, wcześniej uwzględnionych działań niepożądanych.</p> <p>Stwierdzone w wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji przedstawiono w rozdziale 8.3. niniejszego opracowania.</p>
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono nowe wytyczne praktyki klinicznej oraz zaktualizowano wytyczne opisane w poprzednich raportach (tam, gdzie dostępna była aktualizacja). Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.</p>
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego (przedział czasowy od 01.01.2013 r. do 07.01.2016 r.) odnaleziono nowe dowody naukowe dla niektórych wskazań będących przedmiotem oceny – tj. zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania (profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe), zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. (profilaktyka i leczenie), choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL (profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe), ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż określone w ChPL. Dla pozostałych wskazań wymienionych w zleceniu MZ nie zidentyfikowano nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi nowymi dowodami naukowymi opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.</p>
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	<p>Ze względu na brak danych dla ocenianych technologii medycznych w piśmie z dnia 15.01.2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, nie było możliwe oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.</p>

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wszystkich zarejestrowanych wskazań z Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych substancji. Zmiany w odniesieniu do poprzednich ocen prowadzonych w Agencji dotyczą głównie rozszerzenia, zawężenia lub modyfikacji brzmienia dotychczas zarejestrowanego wskazania.

Tabela 4. Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych

<p>Dalteparinum natrium (na podstawie Charakterystyki Produktu Fragmin)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich, ▪ zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek, ▪ profilaktyka przeciwzakrzepowa związana z zabiegami chirurgicznymi, ▪ 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, ▪ niestabilna choroba wieńcowa (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), ▪ 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.
<p>Enoxaparinum natrium (na podstawie Charakterystyk Produktów Clexane oraz Clexane forte)</p>	<p>Wskazania zarejestrowane dla produktu leczniczego Clexane 100 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo - zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, zabiegom chirurgii ogólnej i onkologicznej, ▪ zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, włącznie z ostrą niewydolnością serca, ostrą niewydolnością oddechową, ciężkimi infekcjami, a także zaostrzeniem chorób reumatycznych powodujących unieruchomienie pacjenta (dotyczy dawki 40 mg/0,4 ml), ▪ leczenie zakrzepicy żył głębokich pow kłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, ▪ leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), ▪ leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w tym pacjentów, którzy będą leczeni zachowawczo albo, którzy będą później poddani przezskórnej angioplastyce wieńcowej (dotyczy dawki 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml), ▪ zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy. <p>Wskazania zarejestrowane dla produktu leczniczego Clexane forte (120 i 150 mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zakrzepicy żył głębokich pow kłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, ▪ leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), ▪ zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
<p>Nadroparinum calcicum (na podstawie Charakterystyk Produktów Fraxiparine oraz Fraxodi)</p>	<p>Wskazania zarejestrowane dla produktu leczniczego Fraxiparine:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i chirurgii ortopedycznej, ▪ profilaktyka zakrzepicy żyłnej u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie 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 terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym. <p>Wskazania zarejestrowane dla produktu leczniczego Fraxodi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zakrzepicy żył głębokich.

3.2. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Tabela 5. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Substancja czynna, postać	Nr opinii, data opinii	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu
		Treść (meritum) opinii, uzasadnienie opinii
Dalteparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań	Nr opinii 343/2013 Data opinii 09.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego- leczenie zaburzeni krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży; leczenie opóźniania wzrostu wewnątrzmacicznego płodu; leczenie poronień nawykowych – jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego. Uzasadnienie opinii Zespół antyfosfolipidowy w ciąży stanowi ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej i zagrożenie dla płodu, a heparyny drobnocząsteczkowe to optymalny sposób profilaktyki jak i leczenia.
Enoxaparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań		
Nadroparinum calcicum, roztwór do wstrzykiwań		
Dalteparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań	Nr opinii 344/2013 Data opinii 09.12.2013	Rada uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi. Uzasadnienie opinii Choroba nowotworowa stwarza zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo zatorową, a heparyny drobnocząsteczkowe to optymalny, oparty o wytyczne, sposób profilaktyki jak i leczenia.
Enoxaparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań		
Nadroparinum calcicum, roztwór do wstrzykiwań		
Dalteparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań	Nr opinii 345/2013 Data opinii 09.12.2013	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia. Uzasadnienie opinii Dzieci, a szczególnie te z trombofilią, są zagrożone żylną chorobą zakrzepowo zatorową, a heparyny drobnocząsteczkowe to optymalny sposób profilaktyki jak i leczenia.
Enoxaparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań		
Nadroparinum calcicum, roztwór do wstrzykiwań		
Dalteparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań	Nr opinii 378/2013 Data opinii 30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uzasadnienie opinii Zarówno odnalezione rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S. U chorych z podejrzeniem niedoboru białek C i S nie można wykonać badań podczas stosowania VKA. Wprawdzie American Heart Association (2013) zaleca także odstawienie heparyn na 3-6 tygodni, ale w przypadkach dużego ryzyka zakrzepowego może to być niebezpieczne dla pacjenta, więc stosuje się terapię pomostową heparynami drobnocząsteczkowymi.
Enoxaparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań		
Nadroparinum calcicum, roztwór do wstrzykiwań		
Dalteparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań	Nr opinii 379/2013 Data opinii 30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uzasadnienie opinii Zarówno rekomendacje kliniczne, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowanie dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową możliwością powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadawalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA; b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR; c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA. Także martwica skóry u leczonych VKA jest wskazaniem do zastąpienia jej heparyną, najczęściej drobnocząsteczkową
Enoxaparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań		
Nadroparinum calcicum, roztwór do wstrzykiwań		
Dalteparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań	Nr opinii 380/2013 Data opinii 30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uzasadnienie opinii Zarówno odnalezione rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natriicum, enoxaparinum natriicum, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne. Terapia pomostowa w okresie okołoperacyjnym jest rekomendowana i powszechnie praktykowana.
Enoxaparinum natriicum, roztwór do wstrzykiwań		
Nadroparinum calcicum, roztwór do wstrzykiwań		

Substancja czynna, postać	Nr opinii, data opinii	Opinie Rady Przejrzystości wydane dla tej samej substancji i w tym samym (podobnym) wskazaniu
		Treść (meritum) opinii, uzasadnienie opinii
Dalteparinum natrium, roztwór do wstrzykiwań	Nr opinii 393/2013 Data opinii 30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: dalteparinum natrium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uzasadnienie opinii Zarówno odnalezione skąpe opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniach: 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 jest nie 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.
Enoxaparinum natrium, roztwór do wstrzykiwań	Nr opinii 397/2013 Data opinii 30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: enoxaparinum natrium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uzasadnienie opinii Zarówno odnalezione skąpe opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniach: 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 jest nie 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.
Nadroparinum calcicum, roztwór do wstrzykiwań	Nr opinii 411/2013 Data opinii 30.12.2013	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uzasadnienie opinii Zarówno odnalezione skąpe opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniach: 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 jest nie 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.
Dalteparinum natrium, roztwór do wstrzykiwań	Nr opinii 3/2014	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Enoxaparinum natrium, roztwór do wstrzykiwań	Data opinii 07.01.2014	
Nadroparinum calcicum, roztwór do wstrzykiwań		

3.3. Alternatywne technologie medyczne

Opisane w rozdz. 4. niniejszego raportu wytyczne kliniczne, prócz heparyn drobnocząsteczkowych, wśród potencjalnych opcji terapeutycznych zalecanych do stosowania w ocenianych wskazaniach wymieniają m.in. antagonistów witaminy K (w tym warfarynę, acenokumarol i fenoprokumon), heparyny niefrakcjonowane i kwas acetylosalicylowy.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 23.12.2015 r. w grupie limitowej nr „21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K” refundowane są:

- warfaryna (lek Warfin) we wskazaniach: „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, tj.
 - Leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.
 - Wtórne zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) po zawale mięśnia sercowego.
 - Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca.
- acenokumarol (lek Acenocumarol WZF) we wskazaniach: „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, tj. Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie.

Źródło: ChPL Warfin, ChPL Acenocumarol WZF, Obwieszczenie MZ

Wyżej wymienione produkty lecznicze ze względu na zakres wskazań, w jakich są refundowane, nie stanowią komparatora względem ocenianych substancji. Ponadto, fenoprokumon i kwas acetylosalicylowy nie są refundowane ze środków publicznych zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 23.12.2015 r. Nie odnaleziono żadnych innych refundowanych heparyn (w tym niefrakcjonowanych), niż oceniane LMWH.

Ponadto, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 23.12.2015 r. aktualnie w Polsce ze środków publicznych w tej samej grupie limitowej co oceniane substancje czynne (tj. „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”) refundowane są następujące produkty lecznicze:

- Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna,
- Pradaxa (dabigatran) we wskazaniu: żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna oraz leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych,
- Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna oraz leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Wyżej wymienione produkty lecznicze ze względu na zakres wskazań, w jakich są refundowane, nie stanowią komparatora względem ocenianych substancji.

Według opinii Prof. dr hab. Dariusza Wołowca, Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii: „W niektórych sytuacjach można zastosować dabigatran lub rywaroksaban, lecz ich profil bezpieczeństwa jest mniej korzystny, a cena wyższa. Teoretyczną alternatywą może być heparyna niefrakcjonowana, ale jest ona do zastosowania jedynie w warunkach hospitalizacji i nie nadaje się do dłuższego stosowania”.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że nie ma obecnie żadnej refundowanej technologii lekowej, mogącej stanowić alternatywę względem technologii ocenianej.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Ze względu na przeprowadzenie aktualizacji poprzednich raportów Agencji, w ramach niniejszego Raportu przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych opublikowanych od 01.01.2013 r. do 07.01.2016 r.

Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 2 wytyczne: brytyjskie z 2015 r. (RCOG 2015), dotyczące zmniejszenia ryzyka zakrzepicy i zatorowości podczas ciąży i porodu oraz amerykańskie z 2013 r. (ASH 2013), dotyczące postępowania w zespole antyfosfolipidowym. Wytyczne RCOG 2015 zalecają u kobiet z ŻChZZ oraz z zespołem antyfosfolipidowym profilaktykę przeciwzakrzepową wyższymi dawkami heparyny drobnocząsteczkowej (50%, 75% lub pełna dawka lecznicza), rozpoczynającą się w trakcie ciąży oraz trwającą 6 tygodni po rozwiązaniu lub do momentu powrotu na terapię doustną. Wytyczne ASH 2013 zalecają w leczeniu przeciwzakrzepowym u osób z zespołem antyfosfolipidowym i pierwszym epizodem zakrzepicy żył stosowanie warfaryny zaś w leczeniu przeciwzakrzepowym u osób z zespołem antyfosfolipidowym i zatorowością tętnic zalecają warfarynę i kwas acetylosalicylowy. Wytyczne amerykańskie nie wymieniają heparyn drobnocząsteczkowych jako terapię zalecaną do stosowania u osób z zespołem antyfosfolipidowym.

Tabela 6. Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania (profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe) – wytyczne kliniczne

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2015 (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczące zmniejszenia ryzyka zakrzepicy i zatorowości podczas ciąży i porodu	<p>Kobiety z ŻChZZ oraz z zespołem antyfosfolipidowym (które często są osobami przyjmującymi przewlekłe doustne leczenie przeciwzakrzepowe) powinny mieć zaproponowaną profilaktykę przeciwzakrzepową wyższymi dawkami heparyny drobnocząsteczkowej (50%, 75% lub pełna dawka lecznicza), rozpoczynającą się w trakcie ciąży oraz trwającą 6 tygodni po rozwiązaniu lub do momentu powrotu na terapię doustną.</p> <p>Obecność m.in. przeciwciał antyfosfolipidowych jest uważana za czynnik ryzyka zatorowości u kobiet bez objawów. W przypadku gdy występuje on z:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ co najmniej trzema innymi czynnikami ryzyka, należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową prowadzoną w czasie ciąży, ▪ co najmniej dwoma innymi czynnikami ryzyka, należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową od 28. tygodnia ciąży, ▪ co najmniej jednym innym czynnikiem ryzyka, należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową 10 dni po porodzie. <p>Kobiety w ciąży, z zespołem antyfosfolipidowym oraz wcześniejszą objawową ŻChZZ lub zatorowością płucną, powinny być prowadzone przez lekarza ginekologa, który współpracuje z hematologiem i/lub reumatologiem doświadczonym w tym zakresie.</p>
American Society of Hematology (ASH) 2013 (Ameryka)	Zespół antyfosfolipidowy	<p>Wytyczne dzielą leczenie osób z zespołem antyfosfolipidowym na leczenie przeciwzakrzepowe oraz inne niż przeciwzakrzepowe.</p> <p>Leczenie przeciwzakrzepowe u osób z zespołem antyfosfolipidowym i pierwszym epizodem zakrzepicy żył:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 randomizowane badania kliniczne porównujące dwa schematy leczenia warfaryną o różnym stopniu intensywności (utrzymywanie wartości wskaźnika INR na poziomie 2,0-3,0 vs 3,1-4,0), wskazują na brak różnic pomiędzy dwoma schematami leczenia odnośnie nawrotów zakrzepicy lub obfitych krwawień – w tym przypadku wytyczne wskazują na stosowanie mniej intensywnego leczenia, ▪ czas trwania leczenia przeciwzakrzepowego należy dobrać indywidualnie do pacjenta rozważając wszystkie zalety i wady. <p>Leczenie przeciwzakrzepowe u osób z zespołem antyfosfolipidowym i zatorowością tętnic:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie porównujące skuteczność warfaryny (wartość wskaźnika INR na poziomie 1,4-2,8) względem kwasu acetylosalicylowego (325 mg) w zapobieganiu nawrotowi udaru niedokrwinnego, nie wykazało różnic pomiędzy obiema grupami, ▪ wytyczne zalecają utrzymywanie wyższych wartości wskaźnika INR u osób z zespołem antyfosfolipidowym oraz tendencją do powikłań tętniczych, niż u osób z tendencją do powikłań żylnych. <p>Wytyczne nie wymieniają heparyn drobnocząsteczkowych jako terapię zalecaną do stosowania u osób z zespołem antyfosfolipidowym.</p>

Zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono publikację Moore 2014 opisującą 3 wytyczne ISTH 2009 r., BCSH 2012 r. oraz CBSLI 2014 r. dotyczącą diagnostyki antykoagulantów toczniowych. Wszystkie z trzech opisywanych wytycznych wskazują na to, że test na antykoagulanty toczniowe u osób przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K lub terapeutyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej należy wykonać po odpowiednim czasie od zaprzestania ich przyjmowania. Wytyczne BCSH z 2012 roku przekonują, że krótkotrwałe przerwanie stosowania antagonistów witaminy K w większości przypadków, które wymagają zdiagnozowania co do konieczności przewlekłego stosowania leczenia przeciwzakrzepowego, nie jest wysoce ryzykowne. Zaleca się pomostowe stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych.

Ponadto zidentyfikowano polskie zalecenia w diagnostyce laboratoryjnej dotyczące rozpoznawanie zespołu antyfosfolipidowego z 2015 r. (Iwaniec 2015), w których wskazano, że na wynik oznaczenia antykoagulantu toczniowego mogą wpływać antagoniści witaminy K. Według zaleceń, na czas odstawienia VKA można zastosować heparynę drobnocząsteczkową. Ponadto wskazano, iż stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach terapeutycznych nie jest przeciwwskazaniem do diagnostyki w kierunku obecność antykoagulantu toczniowego.

Tabela 7. Zespół antyfosfolipidowy (diagnostyka) – wytyczne kliniczne

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Iwaniec 2015 (Polska)	Rozpoznawanie zespołu antyfosfolipidowego – aktualne zalecenia w diagnostyce laboratoryjnej	<p>Wśród przyjmowanych przez pacjenta leków na wynik oznaczenia antykoagulantu toczniowego mogą wpływać:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antagoniści witaminy K (VKA, acenokumarol, warfaryna, fenoprokumon) – antykoagulant toczniowy powinno się oznaczać tydzień lub dwa po odstawieniu VKA lub jeśli wartość wskaźnika INR wynosi poniżej 1,5. Na czas odstawienia VKA można zastosować heparynę drobnocząsteczkową. Krew do badania należy pobrać przed kolejnym wstrzyknięciem heparyny. ▪ Heparyna niefrakcjonowana (UFH) i heparyna drobnocząsteczkowa (LMWH) – w trakcie leczenia UFH nie powinno się wykonywać diagnostyki w kierunku obecności antykoagulantu toczniowego (w stwierdzeniu obecności heparyny pomocne jest wykonanie pomiaru czasu trombinowego osocza badanego). Natomiast stosowanie preparatów LMWH w dawkach terapeutycznych nie jest przeciwwskazaniem do diagnostyki w kierunku obecności antykoagulantu toczniowego. Należy jednak wziąć pod uwagę to, że czasy krzepnięcia mogą ulec nieznacznemu wydłużeniu.
Moore 2014 (świat)	Wytyczne dotyczące diagnostyki antykoagulantów toczniowych	<p>Wszystkie z trzech opisywanych wytycznych wskazują na to, że test na antykoagulanty toczniowe u osób przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K lub terapeutyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej należy wykonać po odpowiednim czasie od zaprzestania ich przyjmowania. Wytyczne British Committee for Standards in Haematology z 2012 roku przekonują, że krótkotrwałe przerwanie stosowania antagonistów witaminy K w większości przypadków, które wymagają zdiagnozowania co do konieczności przewlekłego stosowania leczenia przeciwzakrzepowego, nie jest wysoce ryzykowne. Zaleca się pomostowe stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych.</p>

Niedobór białka C lub białka S – diagnostyka

W wyniku wyszukiwania aktualizującego Agencji, odnaleziono jedną polską pracę poglądową z 2014 roku (Szymanska 2014), w której wskazano, iż oznaczeń białka C i białka S nie należy wykonywać u pacjentów przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA). Rekomenduje się przeprowadzenie badania 10–14 dni po odstawieniu VKA; na ten czas można włączyć leczenie heparyną.

Z powodu braku aktualnych zaleceń dotyczących diagnostyki niedoboru białka C lub białka S przedstawiono także informacje w oparciu o Internę Szczeklika z 2015 roku z rozdziału „Stany nadkrzepliwości” str. 1842–1845 autorstwa prof. dr hab. n. med. Anetty Undas (Szczeklika 2015). Według autorów podręcznika, podczas stosowania VKA aktywność białka C i stężenie wolnego białka S są zmniejszone, co nie pozwala wykluczyć niedoboru jednego lub obu tych białek; wiarygodne oznaczenie umożliwia odstawienie VKA na 2 tygodnie i zastąpienie go heparyną. Jeśli jednak taka zmiana terapii mogłaby narazić chorego na ryzyko nawrotu incydentu zakrzepowo-zatorowego, to można wykonać badania w kierunku trombofilii w czasie stosowania VKA.

Również w dokumencie „Wskazania do diagnostyki w kierunku trombofilii” autorstwa dr n. med. Agnieszka Padjas wskazano, iż podczas stosowania doustnych antykoagulantów aktywność białka C i stężenie wolnego białka S są zmniejszane. Stąd, jeśli leki te stosowane są ponad 3-6 mies. zaleca się ich przejściowe (1 tydzień) zastąpienie heparyną drobnocząsteczkową przed planowanymi badaniami w kierunku trombofilii.

Tabela 8. Niedobór białka C lub białka S (diagnostyka) – wytyczne kliniczne

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Szymanska 2014 (Polska)	Diagnostyka laboratoryjna i genetyczna niedoboru antytrombiny, białka C i białka S u chorych po incydentach zakrzepowych	W pracy podkreślono, że przy interpretacji wyników należy uwzględnić m.in. wpływ leków na badane parametry. Oznaczeń białka C i białka S nie należy wykonywać u pacjentów przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA – ang. <i>vitamin K antagonists</i>). Rekomenduje się przeprowadzenie badania 10–14 dni po odstawieniu VKA; na ten czas można włączyć leczenie heparyną.

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 2 wytyczne z 2015 r.: światowe (ISTH 2015) oraz z Wielkiej Brytanii (BJH 2015), a także 2 wytyczne z 2014 r.: światowe (ISTH 2015) oraz amerykańskie (ASCO 2014). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana u wszystkich hospitalizowanych z powodu nowotworu pacjentów, o ile nie występuje krwawienie albo inne przeciwwskazania. Pacjenci leczeni ambulatoryjnie nie wymagają rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej. Jest ona natomiast wskazana u wybranych osób ze znacznie zwiększonym zagrożeniem zakrzepowym. W leczeniu VTE u chorych na nowotwory przedłużone stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych jest preferowane w porównaniu z antagonistami witaminy K. W żadnym z odnalezionych dokumentów nie wskazano konkretnych nazw substancji czynnych, spośród rekomendowanych heparyn drobnocząsteczkowych.

Tabela 9. Choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL (profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe) – wytyczne kliniczne

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
British Journal of Haematology BJH 2015 (Wielka Brytania)	Aspekty żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową	U pacjentów z chorobą nowotworową, w leczeniu początkowym objawowej oraz incydentalnej VTE, rekomenduje się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych jeśli są tolerowane. Warfaryna oraz inne koagulanty są akceptowalną alternatywą jeśli leczenie z zastosowaniem LMWH jest niepraktyczne i leczenie przeciwkrzepliwie jest wskazane. W przypadku aktywnej choroby nowotworowej, leczenie przeciwzakrzepowe powinno być kontynuowane, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz jego preferencje, a także ryzyko wystąpienia krwawienia. W dokumencie nie wskazano konkretnych nazw substancji czynnych, spośród rekomendowanych heparyn drobnocząsteczkowych.
International Society on Thrombosis and Haemostasis ISTH 2015 (świat)	Diagnostyka i leczenie incydentalnej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową	U pacjentów z chorobą nowotworową, podobnie jak dla objawowej VTE, w leczeniu incydentalnej VTE wskazuje się na heparyny drobnocząsteczkowe jako terapię preferowaną. Warfaryna jest opcją, jeśli LMWH nie jest dostępna lub akceptowalna dla pacjentów, jak również u pacjentów bez aktywnej choroby nowotworowej. W dokumencie nie wskazano konkretnych nazw substancji czynnych, spośród rekomendowanych heparyn drobnocząsteczkowych.
International Society on Thrombosis and Haemostasis ISTH 2014 (świat)	Profilaktyka i leczenie żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową	U pacjentów nowotworowych hospitalizowanych z powodu ostrej choroby leczonej zachowawczo, zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową z użyciem heparyn podczas okresu hospitalizacji (sugeruje się użycie heparyny drobnocząsteczkowej zamiast niefrakcjonowanej), jeśli nie występuje krwawienie a bo są inne przeciwwskazania. Pacjenci hospitalizowani z powodu mniejszych procedur albo krótko trwającej chemioterapii nie wymagają profilaktyki przeciwzakrzepowej. W dokumencie nie wskazano konkretnych nazw substancji czynnych, spośród rekomendowanych heparyn drobnocząsteczkowych.
American Society of Clinical Oncology	Profilaktyka i leczenie żylnych choroby	Większość hospitalizowanych pacjentów z aktywną chorobą nowotworową wymaga leczenia przeciwzakrzepowego podczas hospitalizacji. Pacjenci hospitalizowani z powodu mniejszych procedur a bo krótko trwającej chemioterapii nie wymagają

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
ASCO 2014 (Ameryka)	zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobą nowotworową	<p>rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej.</p> <p>Pacjenci leczeni ambulatoryjnie nie wymagają rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej. Może być ona rozważona u wybranych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.</p> <p>Pacjenci ze szpiczakiem mnogim otrzymujących leki hamujące angiogenezę z chemioterapią i lub deksametazon powinni otrzymywać profilaktycznie a bo heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) albo niskie dawki aspiryny w celu zapobiegania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.</p> <p>Pacjenci poddawani dużym zabiegom chirurgicznym, powinni otrzymywać profilaktykę przed operacją i 7-10 dni po operacji.</p> <p>Stosowanie LMWH jest rekomendowane jako leczenie początkowe (5 do 10 dni) zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, a także jako długotrwała profilaktyka wtórna (co najmniej 6 miesięcy).</p> <p>W dokumencie nie wskazano konkretnych nazw substancji czynnych, spośród rekomendowanych heparyn drobnocząsteczkowych.</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 2 wytyczne z 2015 r.: brytyjskie (RCOG 2015) oraz szkockie (SIGN 2015) oraz 1 wytyczne amerykańskie z 2014 r. (AHA/ACC 2014). Według zaleceń RCOG 2015, kobiety, które stosują przewlekle warfarynę lub inny doustny lek przeciwzakrzepowy, powinny być poinformowane o związanych z tym zagrożeniach dla płodu oraz powinny mieć zaproponowaną zmianę na heparyny drobnocząsteczkową. Według brytyjskich wytycznych zastosowanie warfaryny w okresie ciąży jest ograniczone do kilku sytuacji, w których terapia heparyną jest niezalecana, na przykład u niektórych kobiet z mechanicznymi zastawkami serca. Według wytycznych SIGN 2015, u kobiet z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca, decyzja o stosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K powinna być podjęta biorąc pod uwagę wszystkie indywidualne czynniki dotyczące pacjenta. Z kolei według wytycznych AHA/ACC 2014, warfaryna jest rekomendowana u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca w drugim oraz trzecim trymestrze ciąży. Według amerykańskich wytycznych, jest ona najbardziej efektywnym lekiem przeciwzakrzepowym, który zapobiega epizodom zakrzepowo-zatorowym u kobiet w ciąży, przy czym zwracają także uwagę na fakt, iż warfaryna wykazuje potencjalne działanie teratogenne w pierwszym trymestrze, oraz nieznaczone w trymestrze drugim i trzecim. Wytyczne amerykańskie podkreślają, że nie ma idealnego schematu leczenia przeciwzakrzepowego u kobiet z wszczepionymi zastawkami serca. Według zaleceń, w pierwszy trymestrze ciąży zaleca się dwie drogi postępowania zależne od wyjściowej dawki warfaryny, którą przyjmuje pacjentka: ≤ 5 mg/dzień - kontynuacja leczenia warfaryną, lub zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej bądź heparyny niefrakcjonowanej; z kolei w przypadku początkowej dawki warfaryny >5 mg/dzień – rekomenduje się zastosowanie heparyna drobnocząsteczkowa bądź heparyny niefrakcjonowanej.

Tabela 10. Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2015 (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczące zmniejszenia ryzyka zakrzepicy i zatorowości podczas ciąży i porodu	<p>Kobiety, które stosują przewlekle warfarynę lub inny doustny lek przeciwzakrzepowy, powinny być poinformowane o związanych z tym zagrożeniach dla płodu oraz powinny mieć zaproponowaną zmianę na heparyny drobnocząsteczkową. Terapia heparyną drobnocząsteczkową powinna być rozpoczęta jak tylko ciąża zostanie potwierdzona. Idealnym okresem do rozpoczęcia tego leczenia jest czas: 2 tygodnie od braku rozpoczęcia się kolejnej, spodziewanej miesiączki do momentu przed 6. tygodniem ciąży. Warfaryna przenika przez łożysko, co prowadzi do zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, w tym charakterystycznych embriopatii u około 5% płodów narażonych pomiędzy 6 i 12 tygodniem ciąży. Istnieją dowody na to, że częstość występowania wad wrodzonych jest zależna od dawki warfaryny przyjmowanej w czasie ciąży (dawki większe niż 5 mg/dzień). Inne zgłaszane powikłania związane z leczeniem warfaryną w okresie ciąży, to wzrost ryzyka samoistnego poronienia, urodzenia martwego dziecka, problemów neurologicznych u dziecka i krwotoku płodowego i matczynego. Powrót na leczenie warfaryną może zostać przeprowadzony w 5-7 dniu po porodzie.</p> <p>Zastosowanie warfaryny w okresie ciąży jest ograniczone do kilku sytuacji, w których terapia heparyną jest niezalecana, m.in. niektóre kobiety z mechanicznymi zastawkami serca.</p>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Zapobieganie i leczenie żyłnej choroby	Heparyny drobnocząsteczkowe są lekiem z wyboru w profilaktyce przeciwzakrzepowej stosowanej w okresie ciąży. Terapia ta powinna być rozpoczęta w pierwszym

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
(SIGN) 2015 (Szkocja)	zakrzepowo - zatorowej. Wytyczne kliniczne	<p>trymestrze ciąży. Antagoniści witaminy K są lekami, które mogą mieć negatywny wpływ na płód, dlatego generalnie zaleca się unikanie ich stosowania podczas ciąży. Niemniej jednak, u kobiet z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca, decyzja o stosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K powinna być podjęta biorąc pod uwagę wszystkie indywidualne czynniki dotyczące pacjenta.</p> <p>Standardem jest informowanie kobiet w wieku rozrodczym, które muszą przyjmować leki z grupy antagonistów witaminy K, o ich potencjalnym teratogennym wpływie na płód. Ma to zmobilizować pacjentki do szukania profesjonalnej pomocy medycznej w razie planowania zajścia w ciążę, oraz tak szybko jak to jest możliwe kiedy podejrzewają, że mogą być już w ciąży (najlepiej do 2 tygodni od momentu nie pojawienia się planowej, kolejnej miesiączki).</p> <p>Karmienie piersią nie jest przeciwwskazane ani przy przyjmowaniu heparyn drobnocząsteczkowych, ani antagonistów witaminy K.</p>
American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC) 2014 (Ameryka)	Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z chorobą zastawek serca	<p>Warfaryna jest rekomendowana u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca w drugim oraz trzecim trymestrze ciąży. Jest ona najbardziej efektywnym lekiem przeciwzakrzepowym, który zapobiega epizodom zakrzepowo-zatorowym u kobiet w ciąży. Jednocześnie warfaryna wykazuje potencjalne działanie teratogenne w pierwszym trymestrze, oraz nieznaczne w trymestrze drugim i trzecim.</p> <p>Wytyczne podkreślają, że nie ma idealnego schematu leczenia przeciwzakrzepowego u kobiet z wszczepionymi zastawkami serca. Zaleca się kontynuowanie terapii przeciwkrzepliwej oraz wzmożone monitorowanie.</p> <p>W pierwszy trymestrze ciąży zaleca się dwie drogi postępowania zależne od wyjściowej dawki warfaryny, którą przyjmuje pacjentka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤5 mg/dzień: <ul style="list-style-type: none"> - kontynuacja warfaryny z jednoczesnym ścisłym monitorowaniem wartości wskaźnika INR, lub - heparyna drobnocząsteczkowa w dostosowanej dawce podawana co najmniej 2 razy dziennie, lub - heparyna niefrakcjonowana w dostosowanej dawce podawana we wlewie, ▪ >5 mg/dzień: <ul style="list-style-type: none"> - heparyna drobnocząsteczkowa w dostosowanej dawce podawana co najmniej 2 razy dziennie, lub - heparyna niefrakcjonowana w dostosowanej dawce podawana we wlewie. <p>W drugim oraz trzecim trymestrze ciąży zaleca się stosowanie warfaryny oraz kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg/dziennie). Przed planowanym porodem siłami natury należy zaprzestać stosowania warfaryny oraz włączyć heparynę niefrakcjonowaną w dostosowanej dawce podawaną we wlewie.</p>

Ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 2 wytyczne: amerykańskie z 2014 r. (ACC/AHA 2014), dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych u chorych bez uniesienia odcinka ST oraz europejskie z 2015 r. (ESC 2015), dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych u chorych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Zgodnie z wytycznymi ESC 2015 postępowanie antykoagulacyjne (podanie enoksaparyny) jest zalecane w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w sytuacjach, kiedy nie ma dostępu do fondaparyny. Ponadto można rozważyć podanie enoksaparyny chorym z planowaną przezskórną angioplastyką wieńcową, kiedy była ona podawana wcześniej podskórnie. Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA 2014 u chorych z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, terapia antykoagulacyjna (wymieniono enoksaparynę) w połączeniu z leczeniem przeciwplatekcyjnym jest wskazana dla wszystkich pacjentów, niezależnie od tego, jaki rodzaj leczenia otrzymywali na początku.

Tabela 11. Ostre zespoły wieńcowe

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
European Society of Cardiology (ESC) 2015 (Europa)	Postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych u chorych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST	<p>Postępowanie antykoagulacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enoksaparyna (1 mg/kg podskórnie 2 razy dziennie) lub UFH jest zalecana, w przypadkach, kiedy nie ma dostępu do fondaparyny (I*, B**) ▪ Enoksaparyna powinna być rozważona jako leczenie antykoagulacyjne w przypadkach planowanej przezskórnej angioplastyki wieńcowej u pacjentów, którym podawano wcześniej podskórnie enoksaparynę (IIa*, B**). <p>*Klasa rekomendacji: I - istnieją dowody i/lub ogólny konsensus, iż zastosowane leczenie jest skuteczne, przydatne i korzystne;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		IIa – istnieją niespójne dowody i/lub różnice w opiniach nt. użyteczności/skuteczności zastosowanego leczenia. **Poziom dowodów: B – dane otrzymane z 1 RCT lub dużych non-RCT;
American College of Cardiology (ACC) i American Heart Association (AHA) 2014 (Ameryka)	Postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych u chorych bez uniesienia odcinka ST	Postępowanie antykoagulacyjne: U chorych z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, terapia antykoagulacyjna w połączeniu z leczeniem przeciwplatekcyjnym jest wskazana dla wszystkich pacjentów, niezależnie od tego, jaki rodzaj leczenia otrzymywali na początku. Wskazane w wytycznych opcje leczenia obejmują m.in.: enoksaparynę (I, A*), bivalirudynę (I, B**) i fondaparynę (I, B**). Zalecenia: *I, A: zalecane leczenie jest użyteczne/skuteczne, wystraszające dowody z wielu RCT lub metaanaliz, *I, B: zalecane leczenie jest użyteczne/skuteczne, dowody z 1 RCT lub badań non-RCT.

Schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA)

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 2 wytyczne z 2015 r.: szkockie (SIGN 2015) oraz brytyjskie (RCOG 2015). Według wytycznych SIGN 2015, heparyny drobnocząsteczkowe są lekiem z wyboru w profilaktyce przeciwzakrzepowej stosowanej w okresie ciąży. Terapia ta powinna być rozpoczęta w pierwszym trymestrze ciąży. Antagoniści witaminy K są lekami, które mogą mieć negatywny wpływ na płód, dlatego generalnie zaleca się unikanie ich stosowania podczas ciąży. Standardem jest informowanie kobiet w wieku rozrodczym, które muszą przyjmować leki z grupy antagonistów witaminy K, o ich potencjalnym teratogennym wpływie na płód. Według zaleceń RCOG 2015, kobiety, które stosują przewlekle warfarynę lub inny doustny lek przeciwzakrzepowy, powinny być poinformowane o związanych z tym zagrożeniach dla płodu oraz powinny mieć zaproponowaną zmianę na heparynę drobnocząsteczkową. Terapia heparyną drobnocząsteczkową powinna być rozpoczęta jak tylko ciąża zostanie potwierdzona. Idealnym okresem do rozpoczęcia tego leczenia jest czas: 2 tygodnie od braku rozpoczęcia się kolejnej, spodziewanej miesiączki do momentu przed 6. tygodniem ciąży.

Tabela 12. Schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA)

Organizacja, rok (kraj/region)	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2015 (Szkocja)	Zapobieganie i leczenie Żylnej Chorobie Zakrzepowo - Zatorowej.	Heparyny drobnocząsteczkowe są lekiem z wyboru w profilaktyce przeciwzakrzepowej stosowanej w okresie ciąży. Terapia ta powinna być rozpoczęta w pierwszym trymestrze ciąży. Antagoniści witaminy K są lekami, które mogą mieć negatywny wpływ na płód, dlatego generalnie zaleca się unikanie ich stosowania podczas ciąży. Standardem jest informowanie kobiet w wieku rozrodczym, które muszą przyjmować leki z grupy antagonistów witaminy K, o ich potencjalnym teratogennym wpływie na płód. Ma to zmobilizować pacjentki do szukania profesjonalnej pomocy medycznej w razie planowania zajścia w ciążę, oraz tak szybko jak to jest możliwe kiedy podejrzewają, że mogą być już w ciąży (najlepiej do 2 tygodni od momentu nie pojawienia się planowej, kolejnej miesiączki). Kamienie piersią nie jest przeciwwskazane ani przy przyjmowaniu heparyn drobnocząsteczkowych, ani antagonistów witaminy K.
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2015 (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczące zmniejszenia ryzyka zakrzepicy i zatorowości podczas ciąży i porodu	Kobiety, które stosują przewlekle warfarynę lub inny doustny lek przeciwzakrzepowy, powinny być poinformowane o związanych z tym zagrożeniach dla płodu oraz powinny mieć zaproponowaną zmianę na heparynę drobnocząsteczkową. Terapia heparyną drobnocząsteczkową powinna być rozpoczęta jak tylko ciąża zostanie potwierdzona. Idealnym okresem do rozpoczęcia tego leczenia jest czas: 2 tygodnie od braku rozpoczęcia się kolejnej, spodziewanej miesiączki do momentu przed 6. tygodniem ciąży.

5. Wskazanie dowodów naukowych

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania substancji czynnych wymienionych w zleceniu MZ (dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna) przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej Medline via Pubmed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7 stycznia 2016 roku dla okresu 01.01.2013 r. - 07.01.2016 r. i było one aktualizacją wyszukiwania przedstawionego w poprzednich raportach Agencji, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego (raporty nr AOTM-DS-434-5/2013, AOTM-DS-434-7/2013, AOTM-DS-434-9/2013, AOTM-DS-434-10/2013, AOTM-DS-434-12/2013, AOTM-DS-434-13/2013, AOTM-DS-434-14/2013 i AOTM-DS-434-19/2013).

Zastosowana w bazie Medline strategia wyszukiwania została przedstawiona w rozdziale 8.2. niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do raportu.

Kryteria włączenia

Populacja

1. Chorzy z zespołem antyfosfolipidowym lub z jego powikłaniami, otrzymujący lek w ramach profilaktyki i/lub leczenia przeciwzakrzepowego,
2. Chorzy z zespołem antyfosfolipidowym, otrzymujący lek w ramach diagnostyki,
3. Chorzy z niedoborem białka C lub białka S, otrzymujący lek w ramach diagnostyki,
4. Dzieci ze zmianami zakrzepowo-zatorowymi w przypadkach innych niż zakrzepica tętnic lub żył, choroba zarostowa żył płucnych (PVOD) i pierwotne nadciśnienie płucne (PPH), otrzymujący lek w ramach profilaktyki i leczenia,

Komentarz Agencji

Populacja podlegająca ocenie zgodnie z ww. pkt. 4 i brzmieniem zlecenia MZ to chorzy ze „zmianami zakrzepowo-zatorowymi innymi niż określone w ChPL u dzieci do 18 r.ż. (...)”. Zgodnie z ChPL Fragmin „brak [jest] wystarczających danych dotyczących stosowania i skuteczności dalteparyny u dzieci. W przypadku stosowania dalteparyny u tych pacjentów należy kontrolować stężenie czynnika anty-Xa”. Dodatkowo, zgodnie z ChPL Fragmin, w badaniu Nohe 1999 oceniono stosowanie dalteparyny u dzieci z zakrzepicą tętnic lub żył, PVOD i PPH, stąd analitycy Agencji uznali, że populacja podlegająca ocenie dla dalteparyny nie obejmuje wymienionych w ChPL pacjentów. Pozostałe oceniane substancje (enoksaparyna i nadroparyna) nie są zalecane do stosowania u dzieci (ChPL Clexane) lub u dzieci i młodzieży (ChPL Fraxodi).

5. Chorzy na choroby nowotworowe otrzymujący lek w ramach profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego w przypadkach innych niż:
 - a) choroba zakrzepowo-zatorowa u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgii onkologicznej,
 - b) żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ),

Komentarz Agencji

Populacja podlegająca ocenie zgodnie z ww. pkt. 5 i brzmieniem zlecenia MZ to chorzy na „choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL”. Zgodnie z ChPL Clexane i Fragmin substancje te stosuje się w zapobieganiu ŻChZZ, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgii onkologicznej oraz w przewlekłym leczeniu objawowej ŻChZZ w celu zmniejszenia jej nawrotów u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Analitycy Agencji uznali zatem, że ww. populacje chorych leczone są w ramach wskazań zarejestrowanych i nie podlegają ocenie w niniejszym raporcie.

6. Kobiety ciężarne po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową, otrzymujące terapię pomostową zamiast antagonisty witaminy K lub innych leków przeciwkrzepliwych,
7. Ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż niestabilna dławica piersiowa, zawał serca bez załamka Q i świeży zawał z uniesieniem odcinka ST,

Komentarz Agencji

Populacja podlegająca ocenie zgodnie z ww. pkt. 7 i brzmieniem zlecenia MZ to chorzy na „ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż określone w ChPL”. Zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi (ChPL Clexane, Fragmin i Fraxodi) leki te podawane są m.in. w przypadkach niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q oraz leczenia świeżego zawału mięśnia

sercowego z uniesieniem odcinka ST. Analitycy Agencji uznali zatem, że ww. populacje chorych leczone są w ramach wskazań zarejestrowanych i nie podlegają ocenie w niniejszym raporcie.

8. Osoby chore na schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest niezadowolające 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.

Interwencja

- dalteparyna,
- enoksparyna,
- nadroparyna,
- stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.

Komentarz Agencji

Nie ograniczono wyboru badań ze względu na drogę podania leku i jego dawkę.

Komparator

Nie ograniczono.

Punkty końcowe

Jakiegokolwiek kliniczne punkty końcowe.

Typ badań

Nie ograniczono.

Inne

- publikacje w języku angielskim lub polskim,
- opublikowane po 01.01.2013 r.

Komentarz Agencji

Ze względu na przeprowadzenia aktualizacji poprzednich raportów Agencji, przeprowadzono wyszukiwanie od 01.01.2013 r. do 07.01.2016 r.

Kryteria wykluczenia

Populacja

- badania na zwierzętach,
- badania in vitro,
- badania wśród zdrowych osób.

Interwencja

Publikacje, w których nie podano nazw substancji czynnej, np. podano jedynie ogólną nazwę grupy leków (heparyny drobnocząsteczkowe).

Punkty końcowe

Wykluczano badania, w których podano jedynie wyniki laboratoryjne.

Typ badań

- publikacje, dla których nie były dostępne abstrakty,
- doniesienia konferencyjne i publikacje dla których nie były dostępne pełne teksty,
- przeglądy niesystematyczne,
- opisy przypadków, serie przypadków,
- publikacje poglądowe.

5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo

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

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kwalifikujące się do włączenia do raportu: Bouvier 2016 (opis i wyniki przedstawiono poniżej).

Bouvier 2016

10-letnie badanie obserwacyjne NOH-APS z grupą kontrolną, dotyczyło oceny częstości występowania ciąż u kobiet z brakiem zakrzepicy w wywiadzie, które poroniły i które spełniały kryteria kliniczne diagnozy zespołu antyfosfolipidowego z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (aPLAb) (grupa badana – 796 osób) i bez zespołu antyfosfolipidowego – bez obecności aPLAb (grupa kontrolna – 517 osób).

W pierwotnej profilaktyce zakrzepicy kobietom z grupy kontrolnej (z APS), które nie były jeszcze w ciąży podawano aspirynę w niskich dawkach zaś kobietom, które już zaszły w ciążę podawano dodatkowo enoksaparynę w dawce 40 mg/dzień. Grupa kontrolna nie otrzymywała żadnej profilaktyki przeciwzakrzepowej przed zajściem w ciążę i żadnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w czasie ciąży.

Wybrane wyniki podane w publikacji:

Prawie wszystkie kobiety zaszły w ciążę. Odsetek przedwczesnych porodów (pomiędzy 34. a 37. tygodniem ciąży), odsetek dzieci za małych w stosunku do wieku ciążowego, powikłania związane z łożyskiem (ang. *placenta-mediated complications*) i umieralność noworodków były wyższe w grupie chorych na zespół antyfosfolipidowy niż w grupie kontrolnej.

Wyniki w grupie nowych ciąż u kobiet z wcześniejszymi nawracającymi poronieniami

Odsetek nawracających samoistnych poronień był podobny w grupie z zespołem antyfosfolipidowym leczonej enoksaparyną i aspiryną oraz w grupie kontrolnej (tabela poniżej). Odsetek poronień był wyższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, zaś odsetek żywych urodzeń niższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Ponadto w grupie badanej zanotowano także wyższy odsetek stanu przedrzucawkowego (ang. *preeclampsia*) i wyższą umieralność noworodków niż w grupie kontrolnej.

Tabela 13. Wyniki w grupie nowych ciąż u kobiet z wcześniejszymi nawracającymi poronieniami

Stan	Grupa badana N= 206		Grupa kontrolna, N= 483		RR, 95% CI	p
	N	Częstość	N	Częstość		
Nowe ciążę	205	0,995	480	0,994	-	-
w tym samoistne poronienia przed 10 tyg. ciąży*	38	0,185	92	0,192	0,968 (0,689-1,362)	0,854
w tym poronienia (ang. <i>fetal loss</i>) (% nowych ciąż)*	17	0,083	9	0,019	4,429 (2,007-9,772)	0,0002
w tym żywe urodzenia (% nowych ciąż)*	151	0,737	382	0,796	0,959 (0,869-1,057)	0,398
Stan przedrzucawkowy (% trwających ciąż w 20 tyg. ciąży)	12	0,075	11	0,028	2,622 (1,182-5,820)	0,0178
Umieralność noworodków (% żywych urodzeń)	6	0,040	4	0,010	3,795 (1,086-13,259)	0,0367

*przedstawiono jedynie wybrane parametry

Wyniki w grupie nowych ciąż u kobiet z wcześniejszymi poronieniami

Odsetek nawracających samoistnych poronień i nawracających poronień był niższy w grupie z zespołem antyfosfolipidowym leczonej enoksaparyną i aspiryną oraz w grupie kontrolnej (tabela poniżej). Ponadto w grupie badanej zanotowano wyższy odsetek żywych urodzeń niż w grupie kontrolnej. W grupie badanej zanotowano jednakże wyższy odsetek stanu przedrzucawkowego niż w grupie kontrolnej.

Tabela 14. Wyniki w grupie nowych ciąż u kobiet z wcześniejszymi poronieniami

Stan	Grupa badana N= 2311		Grupa kontrolna, N= 313		RR, 95% CI	p
	N	Częstość	N	Częstość		
Nowe ciążę	308	0,990	311	0,994	-	-
w tym samoistne poronienia przed 10 tyg. ciąży*	53	0,172	83	0,267	0,679 (0,503-0,917)	0,0116
w tym poronienia (ang. <i>fetal loss</i>) (% nowych ciąż)*	49	0,159	72	0,232	0,685 (0,494-0,950)	0,0234
w tym żywe urodzenia (% nowych ciąż)*	206	0,669	158	0,508	1,312 (1,146-1,503)	0,0001

Stan	Grupa badana N= 2311		Grupa kontrolna, N= 313		RR, 95% CI	p
	N	Częstość	N	Częstość		
Stan przedrzucawkowy (% trwających ciąż w 20 tyg. ciąży)	45	0,199	21	0,117	1,707 (1,057-2,757)	0,0289
Umieralność noworodków (% żywych urodzeń)	12	0,058	4	0,025	2,301 (0,756-6,999)	0,142

*przedstawiono jedynie wybrane parametry

Wyniki bezpieczeństwa w grupie kobiet otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe

Leczenie przeciwzakrzepowe było podawane 513 ciężarnym. U żadnej z kobiet nie wstrzymano podawania leczenia przeciwzakrzepowego z powodów bezpieczeństwa. Nie zaobserwowano żadnych większych krwawień. Nie zanotowano przypadku trombocytopenii indukowanej heparynami, objawowej osteoporozy lub zakrzepicy. U pacjentek, które otrzymały znieczulenie nie zanotowano powikłań. U 6 kobiet zanotowano skórne reakcje alergiczne po iniekcji enoksaparyny (1,2%), przy czym objawy te zniknęły po zmianie leczenia na inną heparynę drobnocząsteczkową. Krwotok poporodowy wystąpił u 36 z 513 kobiet (7,0%) z grupy badanej i u 51 z 796 (6,4%) z grupy kontrolnej. U 6 kobiet w grupie badanej (1,2%) i u 10 kobiet w grupie kontrolnej (1,3%) odnotowano ciężki krwotok poporodowy.

Wnioski autorów badania

Autorzy badania wskazują, że szansa na nową ciążę u leczonych kobiet z zespołem antyfosfolipidowym zależy od ich stanu wyjściowego. Kobiety z zespołem antyfosfolipidowym z wcześniejszą utratą ciąży w wywiadzie mają wyższe ryzyko powikłań w zaawansowanej ciąży niż kobiety z zespołem antyfosfolipidowym z nawracającymi samoistnymi poronieniami w wywiadzie.

Leczenie przeciwzakrzepowe u kobiet z zespołem antyfosfolipidowym nie zmniejsza liczby powikłań związanych z łożyskiem do normalnych wartości (ang. *normal control values*). Autorzy badania wnioskują, że leczenie przeciwzakrzepowe w ciąży nie jest wystarczająco skuteczne, ma jednak wpływ na przebieg ciąży. Autorzy badania rekomendują stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentek w ciąży z zespołem antyfosfolipidowym bez zakrzepicy w wywiadzie, przynajmniej dopóki nie będzie dostępne skuteczniejsze leczenie.

5.1.2. Zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych lub wtórnych kwalifikujących się do włączenia do niniejszego raportu.

5.1.3. Niedobór białka C lub białka S – diagnostyka

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych lub wtórnych kwalifikujących się do włączenia do niniejszego raportu.

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

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dwa badania kwalifikujące się do włączenia do raportu: Gonda 2015, O'Brien 2014 i Cies 2014 (opisy i wyniki badań przedstawiono poniżej).

Gonda 2015

Publikacja pochodzi z badania retrospektywnego przeprowadzonego wśród 41 dzieci w wieku 18 lat i poniżej, którym podano w celach profilaktycznych (N=17) lub terapeutycznych (N=24) VTE enoksaparynę po przeprowadzonym zabiegu neurochirurgicznym. Celem badania było określenie bezpieczeństwa i skuteczności heparyn drobnocząsteczkowych (enoksaparyny) u dzieci poddanych zabiegom neurochirurgicznym.

Mediana wieku dzieci, które otrzymywały enoksaparynę w celach terapeutycznych wyniosła 3 lata (zakres: 2 miesiące-17 lat, średnia 6 lat), zaś mediana wieku dzieci, które otrzymywały enoksaparynę w celach profilaktycznych wyniosła 15 lat (zakres: 3 lata-18 lat, średnia 14 lat).

Pacjenci, którzy otrzymywali enoksaparynę w celach terapeutycznych (w dawkach od 1,5 mg/kg m.c./dobę do 3,5 mg/kg m.c./dobę) mieli stwierdzoną: zakrzepicę żył głębokich/zator w płucach, udar mózgu, zakrzepicę zatok opony twardej mózgu, zakrzepicę naczyń tętniczych.

Pacjenci, którzy otrzymywali enoksaparynę w celach profilaktycznych (w dawkach od 0,25 mg/kg m.c./dobę do 1,0 mg/kg m.c./dobę) mieli następujące wskazania do profilaktyki: zmniejszona mobilność przez więcej niż 48 godz. u starszych dzieci (starszych niż 12 lat lub z masą ciała większą niż 65 kg).

Jako leczenie dodatkowe stosowano aspirynę u 4 z 17 dzieci otrzymujących enoksaparynę w celach terapeutycznych i u 1 osoby otrzymującej enoksaparynę w celach profilaktycznych.

Wyniki

U żadnego z pacjentów otrzymujących enoksaparynę w celach terapeutycznych nie wystąpiła udokumentowana progresja zakrzepu. U żadnego z pacjentów otrzymujących enoksaparynę w celach profilaktycznych nie wystąpił objawowy nawrót VTE lub nowy przypadek VTE. Żaden z pacjentów nie zmarł w czasie otrzymywania LMWH. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy długością trwania terapii, schematem dawkowania lub poziomem dawki LMWH z wystąpieniem komplikacji. Większy epizod krwawienia wystąpił u 1 osoby otrzymującej terapeutyczne dawki LMWH (osoba ta miała stwierdzoną koagulopatię), zaś mniejsze epizody krwawień wystąpiły u kolejnych 2 osób. Wśród 24 osób otrzymujących LMWH w celach profilaktycznych wystąpiło 1 powikłanie po epizodzie większego krwawienia (powikłanie to wystąpiło u dziecka z hemofilią).

O'Brien 2014

Publikacja pochodzi z badania pilotażowego open-label, jest subanalizą prospektywnego wieloośrodkowego badania *Kids-DOTT trial*¹, do którego jeszcze trwa rekrutacja. Celem badania O'Brien 2014 było ustalenie dawki dalteparyny (produkt Fragmin) oraz skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (ang. *venous thromboembolism*).

Kryteria włączenia pacjentów do badania obejmowały m.in.: wiek ≥ 21 lat w momencie włączenia z niedawno zdiagnozowanym (np. w czasie 30 dni) pierwszym, sprowokowanym epizodem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Kryteria wykluczenia obejmowały zatorowość płucną, otrzymywanie terapii trombolitycznej, wcześniejszy epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, chorobę nowotworową w wywiadzie, toczeń rumieniowaty układowy, ciążę w momencie włączenia do badania i ciężki niedobór czynników przeciwkrzepliwych. Pierwszorzędownym punktem końcowym był nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W analizie bezpieczeństwa oceniano anafilaksję związaną z podaniem leków przeciwkrzepliwych oraz większe krwawienia.

Do analizy O'Brien 2014 włączono 18 pacjentów (12 chłopców i 6 dziewcząt) od 6 miesiąca życia do 19 lat. Mediana dawki dalteparyny wyniosła: niemowlęta (n=3) 180 IU/kg (zakres: 146-181), dzieci (1–12 lat, n=7): 125 IU/kg (zakres: 101-175) i dorośli (13-21 lat, n=8): 100 IU/kg (zakres: 91-163). Wszystkie dawki były podawane podskórnym, 2 razy dziennie. Mediana czasu trwania terapii dalteparyną wyniosła 48 dni (2-169). Okres follow-up dla obserwacji wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyniósł 3 miesiące plus 10 dni.

Wyniki

Mediana okresu follow-up wyniosła 10,5 miesiąca (2-35 miesiąca) i przez ten okres nie zanotowano nawrotu VTE. Jedna osoba zmarła w czasie trwania badania (uznano zgon za niepowiązany z zastosowanym leczeniem). Wśród chorych otrzymujących dalteparynę nie zanotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych powiązanych z zastosowanym leczeniem ani klinicznie istotnych epizodów krwawień. Zaraportowano dwa mniejsze epizody krwawień (11,1% pacjentów). Nie zanotowano zdarzeń niepożądanych związanych z trombocytopenią.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę 18 pacjentów z VTE.

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687882> (data dostępu: 13.01.2016 r.)

Tabela 15. Charakterystyka pacjentów

Nr	Wiek (lata)	m.c. [kg]	Płeć	Lokalizacja VTE	Dawka dalteparyny (IU/kg)	Czas trwania terapii [dni]	Wyniki radiolog. Po 6 tyg.
1	0,5	4,4	M	CSV ^T *	181	25	CTR [^]
2	0,5	8,2	M	kończyna dolna	146	23	CTR [^]
3	0,6	6,8	K	kończyna dolna	180	51	CTR [^]
4	2	13,3	M	szyja	175	45	CTR [^]
5	2	12,6	K	kończyna dolna	135	60	CTR [^]
6	5	14,4	M	kończyna górna	173	81	PTNP [#]
7	8	27,6	M	kończyna górna	125	169	CTR [^]
8	8	30,2	K	CSV ^T *	124	48	PTNP [#]
9	8	56,1	M	CSV ^T *	125	48	CTR [^]
10	12	44,5	M	szyja	101	14	PTNP [#]
11	14	60,1	K	CSV ^T *	125	94	CTR [^]
12	15	61,8	M	kończyna dolna	100	2	PTNP [#]
13	16	43,4	K	kończyna dolna	100	39	CTR [^]
14	17	106	M	kończyna dolna	94	100	CTR [^]
15	17	40,2	M	kończyna górna	100	52	PTNP [#]
16	18	76,4	M	wątroba	163	35	CTR [^]
17	19	66,3	M	kończyna górna	100	55	CTR [^]
18	19	98,9	K	szyja	91	67	CTR [^]

*CSV^T (ang. *cerebral sinus venous thrombosis*) – zatoka mózgu; [^]CTR (ang. *complete thrombus resolution*) – całkowity zanik skrzepliny; #PTNP (ang. *persistent thrombus, non-progressive (improved or stable)*) – utrzymująca się skrzeplina, nieulegająca progresji

Cies 2014

Badanie kliniczno-kontrolne porównujące 15 pacjentów pediatrycznych, którym podano enoksaparynę dożylnie (grupa badana) z 30 pacjentami pediatrycznymi, którym podawano enoksaparynę podskórną (grupa kontrolna).

Wskazania, w których podawano enoksaparynę profilaktycznie obejmowały: zakrzepicę żył głębokich, stan po założeniu stentów, cewnik centralny, chorobę naczyń obwodowych (ang. *peripheral vascular disease*), dwuodpływową prawą komorę serca. Wskazania, w których podawano enoksaparynę w celach terapeutycznych obejmowały m.in.: udar, chorobę Crohna, nadkrzepliwość krwi, skrzep w cewniku centralnym czy stan po założeniu stentów.

Z 15 osób w grupie badanej, 13 otrzymywało enoksaparynę w celach terapeutycznych a 2 - profilaktycznie, zaś z grupy kontrolnej 25 otrzymywało enoksaparynę w celach terapeutycznych, zaś 5 – profilaktycznie.

Wiek w grupie badanej wahał się od 21 dni do 16 lat, mediana masy ciała wyniosła 5 kg, zaś wiek w grupie kontrolnej wahał się od 10 dni do 23 lat z medianą masy ciała 31 kg. Mediana czasu trwania terapii dożylną enoksaparyną wyniosła 11 dni (1-120 dni), zaś terapii podskórnej – 15 dni (3-85).

Średnia początkowa dawka dożylnie podawanej enoksaparyny wyniosła 1,14±0,38 mg/kg m.c./dawkę co 12 godz., zaś enoksaparyny podawanej podskórną – 0,85±0,2 mg/kg m.c./dawkę co 12 godz. Średnia terapeutyczna dawka enoksaparyny podawanej dożylnie w celach terapeutycznych wyniosła 1,31±0,52 mg/kg m.c./dawkę co 12 godz., zaś enoksaparyny podawanej podskórną w celach terapeutycznych – 0,9±0,3 mg/kg m.c./dawkę co 12 godz.

Wyniki

W publikacji podano głównie wyniki badań laboratoryjnych (których nie przedstawiano w niniejszym raporcie) i bezpieczeństwa: u żadnej osoby z grupy kontrolnej i badanej nie wystąpiły zdarzenia niepożądane pod postacią krwawień, zakrzepów, nadwrażliwości na lek.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 badania kwalifikujące się do włączenia do raportu: Pelzer 2015, Donato 2015, Babilonia 2015 i Zwicker 2013 (opisy i wyniki badań przedstawiono poniżej).

Pelzer 2015

Badanie prospektywne, typu open-label, randomizowane, wieloośrodkowe, przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawansowanym nowotworem trzustki, leczonych ambulatoryjnie pierwszą linią chemioterapii z dodatkiem lub bez dodatku enoksaparyny. Do badania włączono ostatecznie 312 pacjentów. Okres obserwacji wyniósł 18 miesięcy.

Pacjenci w grupie z enoksaparyną otrzymywali przez pierwsze 3 miesiące badania dawkę 1 mg/kg dziennie, a następnie dawkę 40 mg dziennie do momentu progresji choroby.

Podczas pierwszych 3 miesięcy badania, liczba objawowych VTE wyniosła: 15 w grupie 152 pacjentów bez stosowania enoksaparyny oraz 2 w grupie 160 pacjentów stosujących enoksaparynę, a odnotowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (HR = 0,12 [95% CI: 0,03; 0,52]; p=0,001). Liczba poważnych krwawień wyniosła: 5 w grupie 152 pacjentów bez stosowania enoksaparyny oraz 7 w grupie 160 pacjentów stosujących enoksaparynę, przy czym różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (HR = 1,4 [95% CI: 0,35; 3,72]; p=1,0).

Całkowity skumulowany odsetek objawowych VTE wyniósł: 15,1% w grupie pacjentów bez stosowania enoksaparyny oraz 6,4% w grupie pacjentów stosujących enoksaparynę, a odnotowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (HR = 0,40 [95% CI: 0,19; 0,83]; p=0,01). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu wolnego od progresji (HR = 1,06 [95% CI: 0,84; 1,32]; p=0,64) oraz przeżycia całkowitego (HR = 1,01 [95% CI: 0,87; 1,38]; p=0,44).

W opinii autorów badania, wykazano wysoką skuteczność pierwotnej prewencji farmakologicznej objawowej VTE u chorych z zaawansowanym nowotworem trzustki. Ponadto w badaniu nie stwierdzono wpływu podania enoksaparyny na skuteczność chemioterapii.

Donato 2015

Badanie retrospektywne, kohortowe. Do badania włączono ostatecznie 293 pacjentów (104 w grupie z enoksaparyną oraz 189 w grupie kontrolnej). Dane zostały zebrane z okresu od 1997 do 2014 r. (badanie przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych, a dane pochodzą z *Beth Israel Deaconess Medical Center*). Badanie zostało przeprowadzone w celu oceny ryzyka krwotoku wewnątrzczaszkowego związanego z podaniem terapeutycznych dawek heparyn drobnocząsteczkowych w populacji pacjentów onkologicznych z przerzutami do mózgu.

Pacjenci otrzymywali następujące dawki enoksaparyny: 76 osób (73,1%) 1 mg/kg dwa razy dziennie, 17 osób (16,3%) 1,5 mg/kg raz dziennie oraz 11 osób dawkę terapeutyczną zmodyfikowaną (zredukowaną). W większości przypadków, leczenie z zastosowaniem enoksaparyny rozpoczynano po wykryciu przerzutów do mózgu (88 z 104 pacjentów, 84,6%).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami enoksaparyny oraz kontrolną w odniesieniu do skumulowanego ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego po 1 roku (44% vs 37%, p=0,13). Ryzyko krwotoku wewnątrzczaszkowego było prawie 4. krotnie wyższe (skorygowany HR = 3,98; [90% CI: 2,41; 6,57], p <0,001) u pacjentów z czerniakiem lub rakiem nerki (N=60) niż z u pacjentów z rakiem płuca (N=153), przy czym nie było ono związane z podaniem enoksaparyny. Całkowite przeżycie było podobne w obu badanych grupach (8,4 vs 9,7 miesięcy, p=0,65).

Autorzy badania stwierdzili, że krwawienie wewnątrzczaszkowe jest często obserwowane u pacjentów z przerzutami do mózgu, a stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego nie zwiększa tego ryzyka.

Babilonia 2015

Badanie retrospektywne, kohortowe, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów nowotworowych, otrzymujących leki przeciwzakrzepowe jako profilaktykę pierwotną bądź wtórną VTE. Dane zostały zebrane z okresu od 01.09.2009 r. do 31.03.2012 r. Całkowita liczba pacjentów w badaniu wyniosła 93 osób (grupa badana: 35 osób vs grupa kontrolna 58 osób). Okres obserwacji wyniósł 32 miesiące.

Badaną populację stanowili hospitalizowani pacjenci z zakrzepicą związaną z chorobą nowotworową (ang. *cancer-associated thrombosis*). U pacjentów w grupie badanej liczba płytek krwi wynosiła $\leq 50 \times 10^9$ komórek/l, natomiast dalteparynę podawano w dawce 100 jednostek/kg na dobę. U pacjentów w grupie kontrolnej liczba płytek krwi wyniosła $>50 \times 10^9$ komórek/l, a dalteparynę podawano w dawce 200 jednostek/kg na dobę.

Ogółem, 2 (5,7%) pacjentów w grupie badanej oraz 1 (1,9%) pacjent w grupie kontrolnej doświadczyło nowych przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (OR = 3,31; [95% CI: 0,29; 37,90], p=0,556). Odsetek incydentów krwawienia był podobny w obu badanych grupach: 8,6% vs 9,4% (RR = 0,94; [95% CI: 0,37; 2,39], p=0,607).

W opinii autorów badania, u pacjentów z małopłytkowością oraz zakrzepicą związaną z chorobą nowotworową, redukcja dawki heparyny drobnocząsteczkowej była na ogół skuteczna.

Zwicker 2013

Badanie II fazy, prospektywne, randomizowane. Celem tego badania była ocena częstości występowania incydentów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie z zaawansowanym nowotworem z obecnością TFMP - krążącego (ang. *circulating*) czynnika tkankowego związanego z mikrocząsteczkami (ang. *tissue factor-bearing microparticles*). Autorzy badania podkreślili, iż podwyższone stężenie TFMP u pacjentów z nowotworem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Po 2 miesiącach obserwacji, skumulowana częstość występowania incydentów VTE w grupie pacjentów z podwyższonym stężeniem TFMP, stosujących enoksaparynę (N=23) wyniosła 5,6%, natomiast w grupie bez enoksaparyny (N=11) wyniosła 27,2% (różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie; p=0,06). Skumulowana częstość występowania incydentów VTE w grupie pacjentów z obniżonym stężeniem TFMP, niestosujących leczenia przeciwzakrzepowego wyniosła 7,2% (N=32).

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z podwyższonym stężeniem TFMP, stosujących enoksaparynę wyniosła 17,8 miesięcy [95% CI: 5,2; 30,0], natomiast w grupie obserwacyjnej wyniosła 11,8 miesięcy [95% CI: 5,4; 18,2], przy czym zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (p=0,58). W grupie pacjentów z obniżonym stężeniem TFMP, niestosujących leczenia przeciwzakrzepowego, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 17,3 miesięcy [95% CI: 10,3; 24,3].

W grupie pacjentów stosujących enoksaparynę nie zaobserwowano poważnych krwotoków oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W opinii autorów badania, stosowanie enoksaparyny u pacjentów z zaawansowanym nowotworem z podwyższonym stężeniem TFMP, wykazuje wyraźny trend w kierunku zmniejszenia stopnia VTE, przy całkowitej częstości występowania VTE podobnej do tej odnotowanej w grupie pacjentów z obniżonym stężeniem TFMP.

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

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych lub wtórnych kwalifikujących się do włączenia do niniejszego raportu.

5.1.7. Ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż określone w ChPL

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania badań dla rozpatrywanego wskazania włączono 1 badanie White 2015: dotyczące porównania enoksaparyny z warfaryną w prewencji zakrzepicy po zawale ściany przedniej serca z załamkiem Q.

White 2015

Badanie White 2015 jest pilotażowym badaniem randomizowanym z grupą kontrolną. Zostało przeprowadzone w grupie 60 dorosłych pacjentów z zawalem ściany przedniej serca z załamkiem Q i frakcją wyrzutową serca $\leq 40\%$. Jedna z grup (N=30) otrzymywała enoksaparynę w dawce 1 mg/kg (max 100 mg) podskórnie co 12 godz. przez 1 miesiąc, zaś druga grupa (N=30) otrzymywała warfarynę i niefrakcjonowane heparyny podawane dożylnie przez 3 miesiące. Wszyscy pacjenci otrzymywali klopidogrel co najmniej przez 1 miesiąc po przeprowadzonej PCI (ang. *percutaneous coronary interventions*) i aspirynę. Wyniki badania przedstawiono poniżej.

Wyniki kliniczne po 1 i po 3 miesiącach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki kliniczne po 1 i po 3 miesiącach

Czas obserwacji	Zmienna	Enoksaparyna (N=30)	Warfaryna (N=30)	p
1 miesiąc	Zgon	0	1 (3%)	1,00
	Jakiegokolwiek krwawienia wymagające leczenia	1 (3%)	1 (4%*)	1,00
	Rewaskularyzacja	3 (10%)	1 (4%*)	0,61
	Ponowny zawał serca	1 (3%)	0	1,00
	Udar lub zatorowość systemowa	0	0	-
3 miesiące	Zgon	0	1 (4%*)	1,00
	Jakiegokolwiek krwawienia wymagające leczenia	1 (4%*)	2 (7%)	1,00
	Rewaskularyzacja	6 (21 %*)	1 (3 %*)	0,0052
	Ponowny zawał serca	3 (11%*)	0	0,11
	Udar lub zatorowość systemowa	0	0	-

* wynik podany w tabeli zgodny z danymi podanymi w publikacji *White 2015*

W grupie otrzymującej enoksaparynę istotnie statystycznie częściej dochodziło do rewaskularyzacji po 3 miesiącach obserwacji niż w grupie otrzymującej warfarynę. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy czym należy zwrócić uwagę na niewielką liczebność badanych grup. Po 3 miesiącach obserwacji, w grupie otrzymującej enoksaparynę nie odnotowano żadnego przypadku zgonu natomiast w grupie otrzymującej warfarynę wystąpił 1 zgon (patrz tabela powyżej).

Dodatkowo w publikacji *White 2015* przedstawiono następujące informacje u osób, którym wykonano badanie ECHO serca wystarczającej jakości: skrzeplina w lewej komorze serca na początku badania występowała u 15% (4/26) leczonych enoksaparyną i 19% (5/27) leczonych warfaryną. Nie odnotowano różnic w kształcie lub ruchomości skrzepliny u tych 9 pacjentów. Po 3,5 miesiąca okresu *follow-up*, żaden chory nie miał skrzepliny w lewej komorze serca, jednakże prawdopodobny skrzep w lewej komorze zaobserwowano u 4 osób leczonych enoksaparyną w porównaniu z 1 osobą leczoną warfaryną (różnica nie była istotna statystycznie).

Pacjenci, u których podejrzewano obecność skrzepliny w lewej komorze serca mieli niższą frakcję wyrzutową serca (38% vs 49%, $p=0,022$) i byli bardziej podatni na dylatację koniuszka serca i aneuryzm ($p=0,08$).

Pacjenci, którzy otrzymywali enoksaparynę charakteryzowali się krótszym pobytem w szpitalu ($4,6\pm 2,2$ vs $5,6\pm 2,6$ dnia; $p=0,066$) i generowali niższe koszty opieki szpitalnej ($p=0,18$) w porównaniu z grupą, która otrzymywała warfarynę.

5.1.8. Schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA)

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych lub wtórnych kwalifikujących się do włączenia do niniejszego raportu.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania – dodatkowe informacje

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Fragmin, Clexane, Clexane forte, Fraxiparine oraz Fraxodi

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wszystkich działań niepożądanych ocenianych substancji w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych Fragmin, Clexane, Clexane forte, Fraxiparine oraz Fraxodi. Najnowsze wersje Charakterystyk Produktów Leczniczych uzupełnione są o nowe działania niepożądane oraz o modyfikację brzmienia niektórych tych, które były już wymienione w poprzednich wersjach.

Tabela 17. Działania niepożądane ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji ChPL

<p>Dalteparinum natricum (na podstawie ChPL Fragmin)</p>	<p>Wystąpienie działań niepożądanych zaobserwowano u około 3% pacjentów leczonych profilaktycznie. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych.</p> <p><u>Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: łagodna trombocytopenia (typu I) zwykle odwracalna podczas leczenia, ▪ zaburzenia naczyniowe w postaci: krwotok, ▪ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: przejściowe zwiększenie aktywności transaminaz, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: podskórne krwiaki w miejscu podania oraz ból w miejscu podania. <p><u>Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: nadwrażliwość. <p><u>Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci martwicy skóry oraz przemijającego łysienia. <p><u>Częstość nieznana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (typu II, z towarzyszącymi powikłaniami zakrzepowymi lub bez), ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcja anafilaktyczna, ▪ zaburzenia układu nerwowego w postaci: krwawienia wewnątrzczaszkowe (niektóre z odnotowanych krwawień prowadziły do zgonu), ▪ zaburzenia żołądka i jelit w postaci: krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej (niektóre z odnotowanych krwawień prowadziły do zgonu), ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka, ▪ urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach w postaci: krwiak podpajęczynówkowy lub nadoponowy. <p>Ryzyko krwawień zależy od dawki. Większość krwawień jest łagodna. Zgłaszano ciężkie krwawienia, w kilku przypadkach prowadzące do zgonu.</p> <p>Produkty heparyny mogą powodować hipoadosteronizm, co może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w osoczu. Rzadko, szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą, może wystąpić klinicznie znacząca hiperkaliemia.</p> <p>Długotrwałe stosowanie heparyny wiąże się z ryzykiem osteoporozy. Ryzyka osteoporozy nie można wykluczyć, mimo, że nie obserwowano go przy stosowaniu dalteparyny.</p> <p>Szacuje się, że częstość, rodzaj oraz stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u dorosłych. Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania dalteparyny.</p>
<p>Enoxaparinum natricum (na podstawie ChPL Clexane oraz Clexane forte)</p>	<p>Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.</p> <p>Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($> 1/10$); często ($> 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są definiowane, jako częstość występowania „nieznana”.</p> <p><u>Zaburzenia naczyniowe w postaci: krwotoki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym: rzadko – krwotok*, krwotok zaotrzewnowy, ▪ profilaktyka u pacjentów internistycznych unieruchomionych: często – krwotok*, ▪ leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną: bardzo często – krwotok*, niezbyt często – krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy, ▪ leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q: często – krwotok*, rzadko – krwotok zaotrzewnowy, ▪ leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: często – krwotok*, niezbyt często – krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy <p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: trombocytopenia i trombocytoza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym: bardzo często - trombocytoza**, często – trombocytopenia, ▪ profilaktyka u pacjentów internistycznych unieruchomionych: niezbyt często – trombocytopenia, ▪ leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną: bardzo często – trombocytoza**, często – trombocytopenia, ▪ leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q: niezbyt często – trombocytopenia, ▪ leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: często – trombocytoza**,

	<p>trombocytopenia, bardzo rzadko – trombocytopenia immunoalergiczna.</p> <p><u>Inne, ważne z punktu widzenia klinicznego, działania niepożądane:</u> Występujące bardzo często:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz^{***}). <p>Występujące często:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcje alergiczne, ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: pokrzywka, świąd, rumień, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia#. <p>Występujące niezbyt często:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: pęcherzowe zapalenie skóry, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: miejscowe podrażnienie, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia. <p>Występujące rzadko:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne, ▪ badania diagnostyczne w postaci: hiperkaliemia. <p>Po wprowadzeniu produktu leczniczego Clexane do obrotu zaobserwowano następujące działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcji anafilaktycznej i (lub) anafilaktoidalnej, a tym wstrząs, ▪ zaburzenia układu nerwowego w postaci: ból głowy, ▪ zaburzenia naczyniowe w postaci: przypadki krwiaków śródrzeniowych (lub krwiaków w obrębie kanału kręgowego) podczas jednoczesnego stosowania enoksaparyny i wykonania znieczulenia podpajęczynówkowego i (lub) zewnątrzoponowego lub punkcji rdzenia. Działania te powodowały różnego stopnia uszkodzenia neurologiczne, w tym także długotrwałe lub nieprzemijające porażenie, ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: niedokrwistość krwotoczna, eozynofilia oraz przypadki trombozytopenii immunoalergicznej z zakrzepicą (w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny), ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: zapalenie naczyń skóry, martwica skóry zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych, z naciekami i towarzyszącą bolesnością) – takim przypadku należy przerwać leczenie enoksaparyną, guzki w miejscu wstrzyknięcia (zapalne guzki, niebędące otorbionymi zbiornikami enoksaparyny) – objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego, łysienie, ▪ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: uszkodzenie komórek wątroby oraz cholestazyjne uszkodzenie wątroby, ▪ zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: osteoporoza występująca po długotrwałym leczeniu (dłuższym niż 3 miesiące).
<p>Nadroparinum calcicum (na podstawie ChPL Fraxiparine oraz Fraxodi)</p>	<p><u>Bardzo często (≥1/10):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: krwawienia o różnej lokalizacji (w tym przypadki krwiaków rdzeniowych), częstsze u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: małe krwiaki w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego. W niektórych przypadkach mogą pojawić się twarde grudki, które nie świadczą o krystalizacji heparyny i powinny zniknąć po kilku dniach. <p><u>Często (≥1/100 do < 1/10):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi, zwykle przemijające, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: reakcja w miejscu wstrzyknięcia. <p><u>Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: małopłytkowość (w tym wywołana przez heparynę), trombocytoza, ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka, pokrzywka, rumień, świąd, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zwapnienie w miejscu wstrzyknięcia. Zwapnienie występuje częściej u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, np. w niektórych przypadkach przewlekłej niewydolności nerek. <p><u>Bardzo rzadko (< 1/10 000):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: eozynofilia, przemijająca po przerwaniu leczenia, ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje skórne, reakcja rzekomoanafilaktyczna, ▪ zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: przemijająca hiperkaliemia związana z indukowanym heparyną hamowaniem wydzielania aldosteronu, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka, ▪ zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci: priapizm, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: martwica skóry, zwykle pojawiająca się w miejscu wstrzyknięcia.

* tj.: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwiomocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego;
** zwiększenie liczby płytek krwi > 400 X 10⁹/l; *** aktywność aminotransferaz > 3-krotnie ponad górną granicę normy; # tj. obrzęk, krwotok, nadwrażliwość, zapalenie, stwardnienie, ból lub reakcja (bliżej nieokreślona) w miejscu wstrzyknięcia;

Dane o bezpieczeństwie na podstawie stron URPL, EMA i FDA.

W dniu 15.01.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa pochodzących ze strony URPL, EMA i FDA.

Nie odnaleziono żadnych komunikatów, które powinny zostać uwzględnione w niniejszym raporcie.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 23.12.2015 r., aktualnie oceniane technologie są finansowane ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 22.0, *Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych*. Zakres wskazań objętych refundacją to: „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”. Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją jest następujący:

1. zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
2. zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka;
3. niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka;
4. zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie;
5. choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;
6. terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową;
7. ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL;
8. schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie 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;
9. 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;
10. 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;
11. profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL;
12. krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL.

Zgodnie ze zleceniem MZ zakres wskazań będących przedmiotem niniejszego opracowania obejmuje wskazania ujęte w punktach 1-8.

W poniższej tabeli przedstawiono wykaz interwencji refundowanych w Polsce w zakresie zgodnym z ocenianymi wskazaniami.

Tabela 18. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w zakresie ocenianych wskazań zgodnie z Obwieszczeniem MZ

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990 776412	44,38	46,6	55,84	52,64	ryczałt	6,4
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990 776511	92,01	96,61	109,85	105,29	ryczałt	7,76
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990 949410	137,89	144,78	160,4	157,93	ryczałt	5,67
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990 949519	113,38	119,05	133,48	131,61	ryczałt	5,07
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990 949618	137,89	144,78	160,4	157,93	ryczałt	5,67

Substancja czynna	Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990 949717	156,11	163,92	180,69	180,69	ryczałt	3,84
Dalteparinum natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990 958818	82,95	87,1	100,34	100,34	ryczałt	3,2
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990 048328	47,97	50,37	59,61	52,64	ryczałt	10,17
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990 048427	96,41	101,23	114,47	105,29	ryczałt	12,38
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990 774821	135,53	142,31	157,93	157,93	ryczałt	3,2
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990 774920	265,39	278,66	297,09	263,22	ryczałt	39,2
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990 775026	175,12	183,88	201,12	201,12	ryczałt	4,27
Enoxaparinum natrium	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990 891429	292,08	306,68	326,3	315,86	ryczałt	16,84
Enoxaparinum natrium	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990 891528	345,84	363,13	384,52	384,52	ryczałt	8
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990 075621	47,97	50,37	59,61	52,64	ryczałt	10,17
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990 075720	103,47	108,64	121,88	105,29	ryczałt	19,79
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990 075829	160,54	168,57	184,98	175,48	ryczałt	13,06
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990 716821	64,39	67,61	78,43	70,19	ryczałt	11,44
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990 716920	128	134,4	149,23	140,38	ryczałt	12,05
Nadroparinum calcicum	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990 836932	183,88	193,07	210,31	210,31	ryczałt	4,27
Nadroparinum calcicum	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990 837038	263	276,15	294,98	280,76	ryczałt	19,91
Nadroparinum calcicum	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990 837137	307,17	322,53	342,94	342,94	ryczałt	7,11

Objaśnienia skrótów: UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

7. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych, przy czym swoje stanowisko przekazał jedynie Prof. dr hab. Dariusz Wołowiec, Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii.

Poniżej przedstawiono **opinię Prof. dr hab. Dariusza Wołowiec, Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii.**

- Kluczowe przyczyny dla których, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.

„Heparyny drobnocząsteczkowe są obecnie uważane za podstawowe leki w leczeniu epizodów zakrzepowych oraz w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych w stanach stwarzających zwiększone zagrożenie takimi powikłaniami. Leki te mają bardzo liczne wskazania, np. wtedy, kiedy istnieją przeciwwskazania do doustnych antagonistów witaminy K (np. w ciąży), kiedy niecelowe jest bezterminowe podawanie leków przeciwkrzepliwych, a potrzebne jest ich wdrożenie na tylko na określony czas, kiedy potrzebne jest leczenie przeciwkrzepliwie o krótkim okresie działania, np. jako leczenie pomostowe pomiędzy doustnymi antagonistami witaminy K a zabiegiem operacyjnym, czy też podczas wdrażania do leczenia doustnych antagonistów witaminy K lub trudnościach przy prowadzeniu chorych na tych lekach.

We wszystkich sytuacjach wymienionych w zapytaniu finansowanie heparyn drobnocząsteczkowych ze środków publicznych jest w pełni uzasadnione”.

- Kluczowe przyczyny dla których, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.

„Nie znam takich argumentów”.

- Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

„Uważam, że przedmiotowa technologia powinna być finansowana ze środków publicznych”.

- Skuteczność kliniczna i praktyczną ocenianej technologii.

„Przedmiotowa technologia uważana jest za skuteczną klinicznie”.

- Bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii.

„Przedmiotowa technologia cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa”.

- Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii.

„Relacja ta jest korzystna (...)”.

- Alternatywna technologia medyczna oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania.

„W niektórych sytuacjach można zastosować dabigatran lub rywaroksaban, lecz ich profil bezpieczeństwa jest mniej korzystny, a cena wyższa. Teoretyczną alternatywą może być heparyna niefrakcjonowana, ale jest ona do zastosowania jedynie w warunkach hospitalizacji i nie nadaje się do dłuższego stosowania”.

8. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną: dalteparyna, enoksaparyna oraz nadroparyna we wskazaniach innych niż wymienione 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 wszczęciu 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 jest nie zadowalające z uwagi na:
 - e) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA,
 - f) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR,
 - g) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR,
 - h) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.

Z uwagi na fakt, że wskazane technologie medyczne w tym samym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych, tj. stanowiących integralną część niniejszego opracowania raportów nr: AOTM-DS-434-5/2013, AOTM-DS-434-7/2013, AOTM-DS-434-9/2013, AOTM-DS-434-10/2013, AOTM-DS-434-12/2013, AOTM-DS-434-13/2013, AOTM-DS-434-14/2013, AOTM-DS-434-19/2013.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione w wyniku aktualizacji wytyczne kliniczne, prócz heparyn drobnocząsteczkowych, wśród potencjalnych opcji terapeutycznych zalecanych do stosowania w ocenianych wskazaniach wymieniają m.in. antagonistów witaminy K (w tym warfarynę, acenokumarol i fenoprokumon), heparyny niefrakcjonowane i kwas acetylosalicylowy.

Według opinii Prof. dr hab. Dariusza Wołowicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii: „W niektórych sytuacjach można zastosować dabigatran lub rywaroksaban, lecz ich profil bezpieczeństwa jest mniej korzystny, a cena wyższa. Teoretyczną alternatywą może być heparyna niefrakcjonowana, ale jest ona do zastosowania jedynie w warunkach hospitalizacji i nie nadaje się do dłuższego stosowania”.

Zarówno antagoniści witaminy K jak i dabigatran lub rywaroksaban, ze względu na zakres wskazań, w jakich są refundowane, nie stanowią komparatora względem ocenianych substancji. Ponadto, fenoprokumon i kwas acetylosalicylowy nie są refundowane ze środków publicznych zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 23.12.2015 r. Dodatkowo nie odnaleziono żadnych innych refundowanych heparyn (w tym niefrakcjonowanych), niż oceniane LMWH.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że nie ma obecnie żadnej refundowanej technologii lekowej, mogącej stanowić alternatywę względem technologii ocenianej.

Rekomendacja kliniczne

Ze względu na przeprowadzenie aktualizacji poprzednich raportów Agencji, w ramach niniejszego Raportu przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych opublikowanych od 01.01.2013 r. do 07.01.2016 r.

Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 2 wytyczne: brytyjskie z 2015 r. (RCOG 2015), dotyczące zmniejszenia ryzyka zakrzepicy i zatorowości podczas ciąży i porodu oraz amerykańskie z 2013 r. (ASH 2013), dotyczące postępowania w zespole antyfosfolipidowym. Wytyczne RCOG 2015 zalecają u kobiet z ŻChZZ oraz z zespołem antyfosfolipidowym profilaktykę przeciwzakrzepową wyższymi dawkami heparyny drobnocząsteczkowej (50%, 75% lub pełna dawka lecznicza), rozpoczynającą się w trakcie ciąży oraz trwającą 6 tygodni po rozwiązaniu lub do momentu powrotu na terapię doustną.

Wytyczne ASH 2013 zalecają w leczeniu przeciwzakrzepowym u osób z zespołem antyfosfolipidowym i pierwszym epizodem zakrzepicy żył stosowanie warfaryny zaś w leczeniu przeciwzakrzepowym u osób z zespołem antyfosfolipidowym i zatorowością tętnic zalecają warfarynę i kwas acetylosalicylowy. Wytyczne amerykańskie nie wymieniają heparyn drobnocząsteczkowych jako terapię zalecaną do stosowania u osób z zespołem antyfosfolipidowym.

Zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono publikację Moore 2014 opisującą 3 wytyczne ISTH 2009 r., BCSH 2012 r. oraz CBSLI 2014 r. dotyczącą diagnostyki antykoagulantów toczeniowych. Wszystkie z trzech opisywanych wytycznych wskazują na to, że test na antykoagulanty toczeniowe u osób przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K lub terapeutyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej należy wykonać po odpowiednim czasie od zaprzestania ich przyjmowania. Wytyczne BCSH z 2012 roku przekonują, że krótkotrwałe przerwanie stosowania antagonistów witaminy K w większości przypadków, które wymagają zdiagnozowania co do konieczności przewlekłego stosowania leczenia przeciwzakrzepowego, nie jest wysoce ryzykowne. Zaleca się pomostowe stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych.

Ponadto zidentyfikowano polskie zalecenia w diagnostyce laboratoryjnej dotyczące rozpoznawanie zespołu antyfosfolipidowego z 2015 r. (Iwaniec 2015), w których wskazano, że na wynik oznaczenia antykoagulantu toczeniowego mogą wpływać antagoniści witaminy K. Według zaleceń, na czas odstawienia VKA można zastosować heparynę drobnocząsteczkową. Ponadto wskazano, iż stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach terapeutycznych nie jest przeciwwskazaniem do diagnostyki w kierunku obecności antykoagulantu toczeniowego.

Niedobór białka C lub białka S – diagnostyka

W wyniku wyszukiwania aktualizującego Agencji, odnaleziono jedną polską pracę poglądową z 2014 roku (Szymanska 2014), w której wskazano, iż oznaczeń białka C i białka S nie należy wykonywać u pacjentów przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA). Rekomenduje się przeprowadzenie badania 10–14 dni po odstawieniu VKA; na ten czas można włączyć leczenie heparyną.

Z powodu braku aktualnych zaleceń dotyczących diagnostyki niedoboru białka C lub białka S przedstawiono także informacje w oparciu o Internę Szczeklika z 2015 roku z rozdziału „Stany nadkrzepliwości” str. 1842–1845 autorstwa prof. dr hab. n. med. Anetty Undas (Szczeklika 2015). Według autorów podręcznika, podczas stosowania VKA aktywność białka C i stężenie wolnego białka S są zmniejszone, co nie pozwala wykluczyć niedoboru jednego lub obu tych białek; wiarygodne oznaczenie umożliwi odstawienie VKA na 2 tygodnie i zastąpienie go heparyną. Jeśli jednak taka zmiana terapii mogłaby narazić chorego na ryzyko nawrotu incydentu zakrzepowo-zatorowego, to można wykonać badania w kierunku trombofilii w czasie stosowania VKA.

Również w dokumencie „Wskazania do diagnostyki w kierunku trombofilii” autorstwa dr n. med. Agnieszka Padjas wskazano, iż podczas stosowania doustnych antykoagulantów aktywność białka C i stężenie wolnego białka S są zmniejszane. Stąd, jeśli leki te stosowane są ponad 3–6 mies. zaleca się ich przejściowe (1 tydzień) zastąpienie heparyną drobnocząsteczkową przed planowanymi badaniami w kierunku trombofilii.

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 2 wytyczne z 2015 r.: światowe (ISTH 2015) oraz z Wielkiej Brytanii (BJH 2015), a także 2 wytyczne z 2014 r.: światowe (ISTH 2015) oraz amerykańskie (ASCO 2014). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana u wszystkich hospitalizowanych z powodu nowotworu pacjentów, o ile nie występuje krwawienie albo inne przeciwwskazania. Pacjenci leczeni ambulatoryjnie nie wymagają rutynowo profilaktyki przeciwzakrzepowej. Jest ona natomiast wskazana u wybranych osób ze znacznie zwiększonym zagrożeniem zakrzepowym. W leczeniu VTE u chorych na nowotwory przedłużone stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych jest preferowane w porównaniu z antagonistami witaminy K. W żadnym z odnalezionych dokumentów nie wskazano konkretnych nazw substancji czynnych, spośród rekomendowanych heparyn drobnocząsteczkowych.

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

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 2 wytyczne z 2015 r.: brytyjskie (RCOG 2015) oraz szkockie (SIGN 2015) oraz 1 wytyczne amerykańskie z 2014 r. (AHA/ACC 2014). Według zaleceń RCOG 2015, kobiety, które stosują przewlekle warfarynę lub inny doustny lek przeciwzakrzepowy, powinny być poinformowane o związanych z tym zagrożeniach dla płodu oraz powinny mieć zaproponowaną zmianę na heparynę drobnocząsteczkową. Według brytyjskich wytycznych zastosowanie warfaryny w okresie ciąży jest ograniczone do kilku sytuacji, w których terapia heparyną jest niezalecana, na przykład u niektórych kobiet z mechanicznymi zastawkami serca. Według wytycznych SIGN 2015, u kobiet z wszczepionymi sztucznymi zastawkami serca, decyzja o stosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K powinna być podjęta biorąc pod uwagę wszystkie indywidualne czynniki dotyczące pacjenta. Z kolei według wytycznych AHA/ACC 2014, warfaryna jest rekomendowana u kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca w drugim oraz trzecim trymestrze ciąży. Według amerykańskich wytycznych, jest ona najbardziej efektywnym lekiem przeciwzakrzepowym, który zapobiega epizodom zakrzepowo-zatorowym u kobiet w ciąży, przy czym zwracają także uwagę na fakt, iż warfaryna wykazuje potencjalne działanie teratogenne w pierwszym trymestrze, oraz nieznaczne w trymestrze drugim i trzecim. Wytyczne amerykańskie podkreślają, że nie ma idealnego schematu leczenia przeciwzakrzepowego u kobiet z wszczepionymi zastawkami serca. Według zaleceń, w pierwszy trymestrze ciąży zaleca się dwie drogi postępowania zależne od wyjściowej dawki warfaryny, którą przyjmuje pacjentka: ≤ 5 mg/dzień - kontynuacja leczenia warfaryną, lub zastosowanie heparyny drobnocząsteczkowej bądź heparyny niefrakcjonowanej; z kolei w przypadku początkowej dawki warfaryny > 5 mg/dzień – rekomenduje się zastosowanie heparyna drobnocząsteczkowa bądź heparyny niefrakcjonowanej.

Ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 2 wytyczne: amerykańskie z 2014 r. (ACC/AHA 2014), dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych u chorych bez uniesienia odcinka ST oraz europejskie z 2015 r. (ESC 2015), dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych u chorych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Zgodnie z wytycznymi ESC 2015 postępowanie antykoagulacyjne (podanie enoksaparyny) jest zalecane w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w sytuacjach, kiedy nie ma dostępu do fondaparyny. Ponadto można rozważyć podanie enoksaparyny chorym z planowaną przezskórną angioplastyką wieńcową, kiedy była ona podawana wcześniej podskórną. Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA 2014 u chorych z zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST, terapia antykoagulacyjna (wymieniono enoksaparynę) w połączeniu z leczeniem przeciwplatekcyjnym jest wskazana dla wszystkich pacjentów, niezależnie od tego, jaki rodzaj leczenia otrzymywali na początku.

Schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA)

W wyniku aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono 2 wytyczne z 2015 r.: szkockie (SIGN 2015) oraz brytyjskie (RCOG 2015). Według wytycznych SIGN 2015, heparyny drobnocząsteczkowe są lekiem z wyboru w profilaktyce przeciwzakrzepowej stosowanej w okresie ciąży. Terapia ta powinna być rozpoczęta w pierwszym trymestrze ciąży. Antagoniści witaminy K są lekami, które mogą mieć negatywny wpływ na płód, dlatego generalnie zaleca się unikanie ich stosowania podczas ciąży. Standardem jest informowanie kobiet w wieku rozrodczym, które muszą przyjmować leki z grupy antagonistów witaminy K, o ich potencjalnym teratogennym wpływie na płód. Według zaleceń RCOG 2015, kobiety, które stosują przewlekle warfarynę lub inny doustny lek przeciwzakrzepowy, powinny być poinformowane o związanych z tym zagrożeniach dla płodu oraz powinny mieć zaproponowaną zmianę na heparynę drobnocząsteczkową. Terapia heparyną drobnocząsteczkową powinna być rozpoczęta jak tylko ciąża zostanie potwierdzona. Idealnym okresem do rozpoczęcia tego leczenia jest czas: 2 tygodnie od braku rozpoczęcia się kolejnej, spodziewanej ciąży do momentu przed 6. tygodniem ciąży.

Analiza kliniczna

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania substancji czynnych wymienionych w zleceniu MZ (dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna) w ramach niniejszego raportu wykonano wyszukiwanie aktualizujące, obejmujące okres od 01.01.2013 r. do 07.01.2016 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych doniesień naukowych dla następujących wskazań wymienionych w zleceniu MZ: zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka, niedobór białka C lub białka S – diagnostyka, terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową, schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA).

Wyniki wyszukiwania dla pozostałych wskazań wymienionych w piśmie MZ przedstawiono poniżej.

Zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe

Odnaleziono jedno badanie kwalifikujące się do włączenia do raportu: Bouvier 2016 – było to 10-letnie badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, w którym obserwowano kobiety bez historii zakrzepicy, które doświadczyły 3 kolejnych samoistnych poronień przed 10. tygodniem ciąży lub 1 utraty płodu po 10. tygodniu. Porównano częstotliwości komplikacji podczas nowej ciąży między leczonymi kobietami z APS (n = 5 513; leczenie enoksaparyną w połączeniu z niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego w grupie badanej), oraz kobietami bez przeciwciał antyfosfolipidowych (n = 5 791; brak leczenia w grupie kontrolnej). Wśród kobiet z nawracającymi poronieniami, z APS odnotowano wyższe ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego, komplikacji dotyczącej łożyska oraz śmiertelności noworodków niż u innych kobiet. Wśród kobiet z APS, z wcześniejszą utratą płodu, u których zastosowano leczenie LMWH oraz LDA, występował niższy stopień utraty ciąży, ale wyższy stopień występowania stanu przedrzucawkowego niż u innych kobiet. W opinii autorów badania udoskonalone metody leczenia, w szczególności lepsza profilaktyka powikłań ciążowych, są pilnie potrzebne dla kobiet z położniczym APS i powinny być oceniane w zależności od rodzaju poronień.

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

Odnaleziono 3 badania kwalifikujące się do włączenia do raportu: Gonda 2015, O'Brien 2014 i Cies 2014.

Badanie Gonda 2015 było badaniem retrospektywnym, przeprowadzonym wśród 41 dzieci w wieku 18 lat i poniżej, którym podano w celach profilaktycznych lub terapeutycznych VTE enoksaparynę po przeprowadzonym zabiegu neurochirurgicznym. U żadnego z pacjentów otrzymujących enoksaparynę w celach terapeutycznych nie wystąpiła udokumentowana progresja zakrzepu. U żadnego z pacjentów otrzymujących enoksaparynę w celach profilaktycznych nie wystąpił objawowy nawrót VTE lub nowy przypadek VTE. Żaden z pacjentów nie zmarł w czasie otrzymywania LMWH. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy długością trwania terapii, schematem dawkowania lub poziomem dawki LMWH z wystąpieniem komplikacji. Większy epizod krwawienia wystąpił u 1 osoby otrzymującej terapeutyczne dawki LMWH (osoba ta miała stwierdzoną koagulopatię), zaś mniejsze epizody krwawień wystąpiły u kolejnych 2 osób. Wśród 24 osób otrzymujących LMWH w celach profilaktycznych wystąpiło 1 powikłanie po epizodzie większego krwawienia (powikłanie to wystąpiło u dziecka z hemofilią).

Badanie O'Brien 2014 było badaniem pilotażowym open-label, subanalizą prospektywnego wieloośrodkowego badania *Kids-DOTT trial*, do którego jeszcze trwa rekrutacja. Mediana okresu follow-up wyniosła 10,5 miesiąca (2-35 miesiąca) i przez ten okres nie zanotowano nawrotu VTE. Jedna osoba zmarła w czasie trwania badania (zgon uznano za niepowiązany z zastosowanym leczeniem). Wśród chorych otrzymujących dalteparinę nie zanotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych powiązanych z zastosowanym leczeniem ani klinicznie istotnych epizodów krwawień. Zaraportowano dwa mniejsze epizody krwawień (11,1% pacjentów). Nie zanotowano zdarzeń niepożądanych związanych z trombocytopenią.

Badanie Cies 2014 to badanie kliniczno-kontrolne porównujące grupę 15. pacjentów pediatrycznych, którym podano enoksaparynę dożylnie (grupa badana) z grupą 30. pacjentów pediatrycznych, którym podawano enoksaparynę podskórną (grupa kontrolna). W publikacji podano głównie wyniki badań laboratoryjnych (których nie przedstawiano w niniejszym raporcie) i bezpieczeństwa: u żadnej osoby z grupy kontrolnej i badanej nie wystąpiły zdarzenia niepożądane pod postacią krwawień, zakrzepów, nadwrażliwości na lek.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 badania kwalifikujące się do włączenia do raportu: Pelzer 2015, Donato 2015, Babilonia 2015 i Zwicker 2013.

Badanie Pelzer 2015 to badanie prospektywne, typu open-label, randomizowane, wieloośrodkowe, przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawansowanym nowotworem trzustki, leczonych ambulatoryjnie pierwszą linią chemioterapii z dodatkiem lub bez dodatku enoksaparyny. Do badania włączono ostatecznie 312 pacjentów, natomiast okres obserwacji wyniósł 18 miesięcy. W opinii autorów badania, wykazano wysoką skuteczność pierwotnej prewencji farmakologicznej objawowej VTE u chorych z zaawansowanym nowotworem trzustki. Ponadto w badaniu nie stwierdzono wpływu podania enoksaparyny na skuteczność chemioterapii.

Badanie Donato 2015 to badanie retrospektywne, kohortowe. Do badania włączono ostatecznie 293 pacjentów (104 w grupie z enoksaparyną oraz 189 w grupie kontrolnej). Dane zostały zebrane z okresu od 1997 do 2014 r. (badanie przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych, a dane pochodzą z *Beth Israel Deaconess Medical Center*). Autorzy badania stwierdzili, że krwawienie wewnątrzczaszkowe jest często obserwowane u pacjentów z przerzutami do mózgu, a stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego nie zwiększa tego ryzyka.

Badanie Babilonia 2015 było badaniem retrospektywnym, kohortowym, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów nowotworowych, otrzymujących leki przeciwzakrzepowe jako profilaktykę pierwotną bądź wtórną VTE. Dane zostały zebrane z okresu od 01.09.2009 r. do 31.03.2012 r. Całkowita liczba pacjentów w badaniu wyniosła 93 osób (grupa badana: 35 osób vs grupa kontrolna 58 osób). Okres obserwacji wyniósł 32 miesiące. W opinii autorów badania, u pacjentów z małopłytkowością oraz zakrzepicą związaną z chorobą nowotworową, redukcja dawki heparyny drobnocząsteczkowej była na ogół skuteczna.

Badanie Zwicker 2013 było badaniem II fazy, prospektywnym, randomizowanym. Celem tego badania była ocena częstości występowania incydentów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych ambulatoryjnie z zaawansowanym nowotworem z obecnością TFMP - krążącego (ang. *circulating*) czynnika tkankowego związanego z mikrocząsteczkami (ang. *tissue factor-bearing microparticles*). Autorzy badania podkreślili, iż podwyższone stężenie TFMP u pacjentów z nowotworem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W opinii autorów badania, stosowanie enoksaparyny u pacjentów z zaawansowanym nowotworem z podwyższonym stężeniem TFMP, wykazuje wyraźny trend w kierunku zmniejszenia stopnia VTE, przy całkowitej częstości występowania VTE podobnej do tej odnotowanej w grupie pacjentów z obniżonym stężeniem TFMP

Ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż określone w ChPL

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie White 2015 kwalifikujące się do włączenia do niniejszego raportu. Było to pilotażowe badanie randomizowane z grupą kontrolną. Zostało przeprowadzone w grupie 60 dorosłych pacjentów z zawałem ściany przedniej serca z załamkiem Q i frakcją wyrzutową serca $\leq 40\%$. Jedna z grup (N=30) otrzymywała enoksaparynę w dawce 1 mg/kg (max 100 mg) podskórnie co 12 godz. przez 1 miesiąc, zaś druga grupa (N=30) otrzymywała warfarynę i niefrakcjonowane heparyny podawane dożylnie przez 3 miesiące. Wszyscy pacjenci otrzymywali kłopidogrel co najmniej przez 1 miesiąc po przeprowadzonej PCI (ang. *percutaneous coronary interventions*) i aspirynę. W grupie otrzymującej enoksaparynę istotnie statystycznie częściej dochodziło do rewaskularyzacji po 3 miesiącach obserwacji niż w grupie otrzymującej warfarynę. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy czym należy zwrócić uwagę na niewielką liczebność badanych grup. Po 3 miesiącach obserwacji, w grupie otrzymującej enoksaparynę nie odnotowano żadnego przypadku zgonu natomiast w grupie otrzymującej warfarynę wystąpił 1 zgon. Pacjenci, którzy otrzymywali enoksaparynę charakteryzowali się krótszym pobytem w szpitalu ($4,6 \pm 2,2$ vs $5,6 \pm 2,6$ dnia; $p=0,066$) i generowali niższe koszty opieki szpitalnej ($p=0,18$) w porównaniu z grupą, która otrzymywała warfarynę.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

9. Załączniki

9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Nr Raportu Agencji	Tytuł
AOTM-DS-434-5/2013	Raport Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia AOTM - Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: diagnostyka niedoboru białka C i białka S
AOTM-DS-434-7/2013	Raport Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia AOTM - Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA)
AOTM-DS-434-9/2013	Raport Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia AOTM - Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową
AOTM-DS-434-10/2013	Raport Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia AOTM - Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego
AOTM-DS-434-12/2013	Raport Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia AOTM - w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w leczeniu i profilaktyce zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia
AOTM-DS-434-13/2013	Raport Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia AOTM - Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Ostre zespoły wieńcowe - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL
AOTM-DS-434-14/2013	Raport Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia AOTM - w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w profilaktyce i leczeniu przeciwzakrzepowym u chorych z chorobami nowotworowymi
AOTM-DS-434-19/2013	Raport Wydziału do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia AOTM - Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: Zespół antyfosfolipidowy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania w dn. 07-01-2016 r. w bazie Medline via PubMed

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba doniesień
#1	Search "Dalteparin"[Mesh]	797
#2	Search dalteparin OR Tedelparin OR Dalteparin Sodium OR Sodium, Dalteparin	1156
#3	Search "Enoxaparin"[Mesh]	2760
#4	Search Enoxaparin*	4240
#5	Search "Nadroparin"[Mesh]	444
#6	Search Nadroparin* OR Nadroparin Calcium OR Calcium, Nadroparin	635
#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)	5536
#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: English	4971
#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: English; Polish	5013
#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: English; Polish; German	5105
#11	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: English; Polish; German; French	5212
#12	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 2013/01/01 to 2016/01/07; English; Polish; German; French	872
#13	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 2013/01/01 to 2016/01/07; Humans; English; Polish; German; French	525

9.3. Zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych leku względem informacji zawartych we wcześniejszych opracowaniach Agencji

Obecne oraz poprzednie wersje Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) różnią się głównie pod względem zarejestrowanych wskazań, przeciwwskazań oraz opisem działań niepożądanych. Fragmenty ChPL wykorzystane w poprzednich raportach Agencji, które aktualnie mają inne brzmienie, zostały oznaczone na kolor szary, umieszczone w nawiasach kwadratowych i napisane *kursywą*. Fragmenty z ChPL ocenianych leków, których w poprzednich ChPL nie było w ogóle, zostały **wyróżnione pogrubioną czcionką**.

Tabela 19. Opis ocenianej technologii medycznej – *Dalteparinum natricum* (na podstawie ChPL Fragmin)

<p>Wszystkie zarejestrowane wskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich, ▪ zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek, ▪ profilaktyka przeciwzakrzepowa, związana z zabiegami chirurgicznymi [<i>poprzednio: profilaktyka przeciwzakrzepowa w okresie okołoperacyjnym</i>], ▪ profilaktyka przeciwzakrzepowa [<i>poprzednio: profilaktyka ostrej zakrzepicy żył głębokich</i>] 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, ▪ niestabilna choroba wieńcowa (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), ▪ 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 [<i>poprzednio: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz przewlekła profilaktyka przeciwzakrzepowa u pacjentów z chorobami nowotworowymi</i>].
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Produktu Fragmin nie należy stosować u pacjentów z następującymi schorzeniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzona lub podejrzana małopłytkowość poheparynowa na tle immunologicznym, ▪ nadwrażliwość na dalteparynę sodową lub inną heparynę drobnocząsteczkową lub heparynę niefrakcjonowaną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [<i>poprzednio: nadwrażliwość na dalteparynę sodową lub inną heparynę drobnocząsteczkową lub heparynę niefrakcjonowaną</i>], ▪ czynne krwawienie np. z przewodu pokarmowego lub naczyń mózgu, ▪ zaburzenia krzepnięcia o ciężkim przebiegu, ▪ ostre lub podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia [<i>poprzednio: bakteryjne zapalenie wsierdzia</i>], ▪ niedawno przebyte urazy lub zabiegi chirurgiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, oczu i (lub) uszu. <p>Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, dużych dawek dalteparyny sodowej (stosowanych na przykład w leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i niestabilnej choroby wieńcowej) nie wolno podawać pacjentom, u których zostanie wykonane znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe, lub inne zabiegi powodujące konieczność wykonania nakłucia lędźwiowego.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Wystąpienie działań niepożądanych zaobserwowano u około 3% pacjentów leczonych profilaktycznie. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych.</p> <p><u>Często (≥1/100 do < 1/10):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: łagodna trombocytopenia (typu I) zwykle odwracalna podczas leczenia, [<i>poprzednio: zaburzenia krwi i układu chłonnego: odwracalna nieimmunologiczna małopłytkowość (typu I)</i>], ▪ zaburzenia naczyniowe w postaci: krwotok, ▪ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: przejściowe zwiększenie aktywności transaminaz, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: podskórne krwiaki w miejscu podania [<i>poprzednio: krwiak w miejscu podania</i>] oraz ból w miejscu podania. <p>Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: nadwrażliwość. <p><u>Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci martwicy skóry oraz przemijającego tyśienia. ▪ [<i>poprzednio dodatkowo: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje alergiczne</i>]. <p><u>Częstość nieznana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (typu II, z towarzyszącymi powikłaniami zakrzepowymi lub bez), ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcja anafilaktyczna, ▪ zaburzenia układu nerwowego w postaci: krwawienia wewnątrzczaszkowe (niektóre z odnotowanych krwawień prowadziły do zgonu), ▪ zaburzenia żołądka i jelit w postaci: krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej (niektóre z odnotowanych krwawień prowadziły do zgonu), ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka, ▪ urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach w postaci: krwiak podpajęczynówkowy lub nadoponowy [<i>poprzednio: po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono następujące dodatkowe działania niepożądane: immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (typu II, z towarzyszącymi powikłaniami zakrzepowymi lub bez), reakcje anafilaktyczne, krwawienie do przestrzeni podpajęczynówkowej lub</i>

	<p>nadtwardówkowej, krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej i śródczaszkowej; niektóre miały charakter śmiertelny].</p> <p>Ryzyko krwawień zależy od dawki. Większość krwawień jest łagodna. Zgłaszano ciężkie krwawienia, w kilku przypadkach prowadzące do zgonu.</p> <p>Produkty heparyny mogą powodować hipoadosteronizm, co może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w osoczu. Rzadko, szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą, może wystąpić klinicznie znacząca hiperkaliemia.</p> <p>Długotrwałe stosowanie heparyny wiąże się z ryzykiem osteoporozy. Ryzyka osteoporozy nie można wykluczyć, mimo, że nie obserwowano go przy stosowaniu dalteparyny.</p> <p>Szacuje się, że częstość, rodzaj oraz stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci są takie same jak u dorosłych. Nie ustalono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania dalteparyny.</p>
--	--

Tabela 20 Opis ocenianej technologii medycznej – Enoxaparinum natrium (na podstawie ChPL Clexane oraz Clexane forte)

Wszystkie zarejestrowane wskazania	<p>Wskazania zarejestrowane dla produktu leczniczego Clexane 100 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo - zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, zabiegom chirurgii ogólnej i onkologicznej, ▪ zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów internistycznych unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, włącznie z ostrą niewydolnością serca, ostrą niewydolnością oddechową, ciężkimi infekcjami, a także zaostrzeniem chorób reumatycznych powodujących unieruchomienie pacjenta (dotyczy dawki 40 mg/0,4 ml) [poprzednio: zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, włącznie z ostrą niewydolnością serca, ostrą niewydolnością oddechową, ciężkimi infekcjami, a także zaostrzeniem chorób reumatycznych powodujących unieruchomienie pacjenta (dotyczy dawki 40 mg/0,4 ml)], ▪ leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, ▪ leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), ▪ leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w tym pacjentów, którzy będą zachowawczo albo, którzy będą później poddani przezskórnej angioplastyce wieńcowej (dotyczy dawki 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml), ▪ zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy. <p>Wskazania zarejestrowane dla produktu leczniczego Clexane forte (120 i 150 mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną, ▪ leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), ▪ zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na enoksaparynę sodową, heparynę lub jej pochodne, w tym heparyny drobnocząsteczkowe, ▪ ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia, ▪ ciężkie zaburzenia krzepnięcia krwi, ▪ duże krwawienia, ▪ trombocytopenia u pacjentów z dodatnim wynikiem testu agregacji płytek krwi <i>in vitro</i> w obecności enoksaparyny, ▪ czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, ▪ udar (z wyłączeniem udaru powstałego w wyniku zatoru), ▪ zwiększone ryzyko krwotoku.
Działania niepożądane	<p>Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.</p> <p>Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1000 do <1/100); rzadko (>1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są definiowane, jako częstość występowania „nieznana” [poprzednio: działania niepożądane niezaobserwowane w badaniach klinicznych, ale zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu są definiowane, jako częstość występowania „rzadko”].</p> <p><u>Zaburzenia naczyniowe w postaci: krwotoki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym: rzadko – krwotok*, krwotok zaotrzewnowy, ▪ profilaktyka u pacjentów internistycznych unieruchomionych [poprzednio: profilaktyka u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń]: często – krwotok*, ▪ leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną: bardzo często – krwotok*, niezbyt często – krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy, ▪ leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q: często – krwotok*, rzadko – krwotok zaotrzewnowy, ▪ leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: często – krwotok*, niezbyt często – krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy <p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: trombocytopenia i trombocytoza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym: bardzo często - trombocytoza**, często – trombocytopenia, ▪ profilaktyka u pacjentów internistycznych unieruchomionych [poprzednio: profilaktyka u pacjentów

	<p>unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń]: niezbyt często – trombocytopenia,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zakrzepicy żył głębokich, powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną: bardzo często – trombocytoza**, często – trombocytopenia, ▪ leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q: niezbyt często – trombocytopenia, ▪ leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: często – trombocytoza**, trombocytopenia, bardzo rzadko – trombocytopenia immunoalergiczna. <p>Inne, ważne z punktu widzenia klinicznego, działania niepożądane:</p> <p>Występujące bardzo często:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz***). <p>Występujące często:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcje alergiczne, ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: pokrzywka, świąd, rumień, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia#. <p>Występujące niezbyt często:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: pęcherzowe zapalenie skóry [poprzednio: wysypka pęcherzowa], ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: miejscowe podrażnienie, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia. <p>Występujące rzadko:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne, ▪ badania diagnostyczne w postaci: hiperkaliemia. <p>Po wprowadzeniu produktu leczniczego Clexane do obrotu zaobserwowano następujące działania niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcji anafilaktycznej i (lub) anafilaktoidalnej, a tym wstrząs, ▪ zaburzenia układu nerwowego w postaci: ból głowy, ▪ zaburzenia naczyniowe w postaci: przypadki krwiaków śródrzeniowych (lub krwiaków w obrębie kanału kręgowego) podczas jednoczesnego stosowania enoksaparyny i wykonania znieczulenia podpajęczynówkowego i (lub) zewnątrzoponowego lub punkcji rdzenia. Działania te powodowały różnego stopnia uszkodzenia neurologiczne, w tym także długotrwałe lub nieprzemijające porażenie [poprzednio: przypadki krwiaków śródrzeniowych (lub krwiaków w obrębie kanału kręgowego) przy jednoczesnym stosowaniu enoksaparyny sodowej i wykonania znieczulenia rdzeniowo-nadtwardówkowego lub punkcji rdzeniowej. Działania te powodowały różnego stopnia uszkodzenia neurologiczne, w tym także długotrwałe lub nieprzemijające porażenie]. ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: niedokrwistość krwotoczna, eozynofilia oraz przypadki trombozytopenii immunoalergicznej z zakrzepicą (w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny), ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: zapalenie naczyń skóry, martwica skóry zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych, z naciekami i towarzyszącą bolesnością) – takim przypadku należy przerwać leczenie enoksaparyną, guzki w miejscu wstrzyknięcia (zapalne guzki, niebędące otorbionymi zbiornikami enoksaparyny) – objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego, lysienie, ▪ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: uszkodzenie komórek wątroby oraz cholestatyczne uszkodzenie wątroby, ▪ zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: osteoporoza występująca po długotrwałym leczeniu (dłuższym niż 3 miesiące).
--	--

* tj.: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwimocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego;
 ** zwiększenie liczby płytek krwi > 400 X 10⁹/l; *** aktywność aminotransferaz > 3-krotnie ponad górną granicę normy; # tj. obrzęk, krwotok, nadwrażliwość, zapalenie, stwardnienie, ból lub reakcja (bliżej nieokreślona) w miejscu wstrzyknięcia;

Tabela 21 Opis ocenianej technologii medycznej – Nadroparinum calcicum (na podstawie ChPL Fraxiparine oraz Fraxodi)

Wszystkie zarejestrowane wskazania	<p>Wskazania zarejestrowane dla produktu leczniczego Fraxiparine:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i chirurgii ortopedycznej, ▪ profilaktyka zakrzepicy żyłnej u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niewydolność serca, ciężkie zakażenia) [poprzednio: profilaktyka zakrzepicy żyłnej u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku średniego lub wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie 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 terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym. <p>Wskazania zarejestrowane dla produktu leczniczego Fraxodi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zakrzepicy żył głębokich.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na nadroparynę wapniową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ▪ małopłytkowość zależna od nadroparyny w wywiadzie,

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>[poprzednio, w ChPL Fraxodi dodatkowo: znieczulenie dokanałowe lub podtwardówkowe].</i> <p>Podobnie jak w przypadku pozostałych heparyn drobnocząsteczkowych, stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czynne krwawienie lub ryzyko wystąpienia krwawienia w związku z zaburzeniami homeostazy, z wyjątkiem tych zależnych od rozsialego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), nie wywołanego przez heparynę ▪ zmiany organiczne zagrażające krwawieniem (takie jak czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy ▪ krwotoczny incydent naczyniowo-mózgowy ▪ ostre bakteryjne zapalenie wsierdzia ▪ ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30ml/min) u pacjentów otrzymujących dawki lecznicze z powodu zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału serca bez załamka Q <i>[poprzednio w ChPL Fraxiparine: ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30ml/min) u pacjentów otrzymujących dawki lecznicze oraz poprzednio w ChPL Fraxodi: ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30ml/min)].</i> ▪ w przypadku pacjentów otrzymujących heparynę w dawkach leczniczych, nie zaś profilaktycznych, przeciwwskazane jest stosowanie znieczulenia regionalnego do zabiegów planowych.
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Bardzo często ($\geq 1/10$) <i>[poprzednio: ($>10\%$)]:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: krwawienia o różnej lokalizacji (w tym przypadki krwiaków rdzeniowych), częstsze u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka <i>[poprzednio: krwawienia o różnej lokalizacji, częstsze u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka],</i> ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: małe krwiaki w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego. W niektórych przypadkach mogą pojawić się twarde grudki, które nie świadczą o krystalizacji heparyny i powinny zniknąć po kilku dniach. <p>Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) <i>[poprzednio: ($\geq 1\%$ $< 10\%$)]:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi, zwykle przemijające, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: reakcja w miejscu wstrzyknięcia. <p>Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) <i>[poprzednio: ($\geq 0,01\%$ $< 0,1\%$)]:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: małopłytkowość (w tym wywołana przez heparynę), trombocytoza <i>[poprzednio: małopłytkowość, w niektórych przypadkach z towarzyszącą zakrzepicą, trombocytoza],</i> ▪ zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka, pokrzywka, rumień, świąd, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zwapnienie w miejscu wstrzyknięcia. Zwapnienie występuje częściej u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, np. w niektórych przypadkach przewlekłej niewydolności nerek. <p>Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) <i>[poprzednio: ($< 0,01\%$)]:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: eozynofilia, przemijająca po przerwaniu leczenia, ▪ zaburzenia układu immunologicznego w postaci: reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje skórne, reakcja rzekomoanafilaktyczna <i>[poprzednio: reakcje nadwrażliwości, włącznie z obrzękiem naczynioruchowym i reakcjami skórnymi, reakcja rzekomoanafilaktyczna],</i> ▪ zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: przemijająca hiperkaliemia związana z indukowanym heparyną hamowaniem wydzielania aldosteronu, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka, ▪ zaburzenia układu rozrodczego i piersi w postaci: priapizm, ▪ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: martwica skóry, zwykle pojawiająca się w miejscu wstrzyknięcia <i>[poprzednio: martwica skóry, zwykle w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego. Martwica skóry poprzedzona jest przez plamicę lub naciekowe albo bolesne wykwity rumieniowe, z współistniejącymi (lub nie) objawami ogólnymi. W takim przypadku należy natychmiast odstawić produkt leczniczy].</i>

10. Piśmiennictwo

Publikacje	
AHA/ACC 2014	R. A. Nishimura, C.M. Otto, R. O. Bonow i in.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines
ACC/AHA 2014	E. A. Amsterdam, N. K. Wenger, R. G. Brindis i in.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Circulation. 2014;130:e344-e426
ASCO 2014	Gary H. Lyman, Kari Bohlke, Alok A. Khorana i in.: Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014, dostępne na: http://jco.ascopubs.org/content/31/17/2189.full.pdf+html?sid=3cd67849-0a8a-4d70-8062-1c16c7cd989e (ostatni dostęp: 15.01.2016 r.)
ASH 2013	W. Lim: Antiphospholipid syndrome, Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:675-80
Babilonia 2015	K. M. Babilonia, L. K. Golightly, J. A. Gutman i in.: Antithrombotic therapy in patients with thrombocytopenic cancer: outcomes associated with reduced-dose, low-molecular-weight heparin during hospitalization, Clin. Appl. Thromb. Hemost., 20 (2014) 799-806
BJH 2015	H. G. Watson, D. M. Keeling, M. Laffan: Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis, British Journal of Haematology, 2015, 170, 640–648
Bouvier 2016	S. Bouvier, E. Cochery-Nouvellon, G. Lavigne-Lissalde i in.: Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study, Blood, 123 (2014) 404-413
ChPL Acenocumarol WZF	Charakterystyka Produktu Leczniczego Acenocumarol WZF - data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: b.d.
ChPL Clexane	Charakterystyka Produktu Leczniczego Clexane - data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 01. 2015 r. (http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Clexane_roz_do_wstrzy_100.pdf , data dostępu: 04.01.2016 r.)
ChPL Clexane (2)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Clexane - data sprawdzenia pod względem merytorycznym: 10.06.2011 r.; data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 13.07.2011 r.
ChPL Clexane forte	Charakterystyka Produktu Leczniczego Clexane forte - data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 01. 2015 r. (http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Clexane_forte_roz_do_wstrzy.pdf , data dostępu: 04.01.2016 r.)
ChPL Clexane forte (2)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Clexane forte - data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 07.2011 r.
ChPL Fragmin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fragmin - data sprawdzenia pod względem merytorycznym: 30.07.2013 r.; data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 23.08.2013 r. (http://leki.urpl.gov.pl/files/25_FRAGMIN_roztw_do_wstrzyk.pdf , data dostępu: 04.01.2016 r.)
ChPL Fragmin (2)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fragmin - data sprawdzenia pod względem merytorycznym: 30.09.2008 r. ; data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 29.10.2008 r.
ChPL Fraxiparine	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fraxiparine (http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Fraxiparine_roztw_do_wstrzyk_2850_388_5700_7600_9500.pdf , data dostępu: 04.01.2016 r.)
ChPL Fraxiparine (2)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fraxiparine - data sprawdzenia pod względem merytorycznym: 01.12.2008 r.; data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 24.04.2009 r.
ChPL Fraxodi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fraxodi (http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Fraxodi_roztw_do_wstrzyk_11400.pdf , data dostępu: 04.01.2016 r.)
ChPL Fraxodi (2)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fraxodi – data sprawdzenia pod względem merytorycznym: 18.05.2011 r.; data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 27.07.2010 r.
ChPL Warfin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Warfin - data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 26.11.2012 r.
Cies 2014	J. J. Cies, L. Santos, A. Chopra, IV enoxaparin in pediatric and cardiac ICU patients, Pediatr. Crit Care Med., 15 (2014) e95-103
Donato 2015	J. Donato, F. Campigotto, E. J. Uhlmann i in.: Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study, Blood, 126 (2015) 494-499.
ESC 2015	Marco Roffi, Carlo Patrono, Jean-Philippe Collet i in.: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, dostępne na: http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm (ostatni dostęp: 15.01.2016 r.)
ISTH 2014	M. Di Nisio, M. Carrier, G. H. Lyman: Recommendations And Guidelines, Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2014, 12: 1746–1749
ISTH 2015	M. Di Nisio, A. Y. Y. Lee , M. Carrier: Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 13: 880–883
Gonda 2015	D. D. Gonda, J. Fridley, S. L. Ryan i in.: The safety and efficacy of use of low-molecular-weight heparin in pediatric neurosurgical patients, J Neurosurg Pediatr 16:329–334, 2015
Iwaniec 2015	T. Iwaniec: Rozpoznawanie zespołu antyfosfolipidowego – aktualne zalecenia w diagnostyce laboratoryjnej, dostępne na http://www.chorobykrwi.pl/roznawanie-zespołu-antyfosfolipidowego-aktualne-zalecenia-w-diagnostyce-laboratoryjnej/ (ostatni dostęp: 15.01.2016 r.)
Moore 2014	G. W. Moore: Recent Guidelines and Recommendations for Laboratory Detection of Lupus

	Anticoagulants, Seminars in Thrombosis & Hemostasis Vol. 40 No. 2/2014
Nohe 1999	N. Nohe, A. Flemmer, R. Rumler i in.: The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases, Eur J Pediatr (1999) 158 [Suppl 3]: S134-S139
O'Brien 2014	S. H. O'Brien, R. Ku karni, A. Wallace i in.: Multicenter dose-finding and efficacy and safety outcomes in neonates and children treated with dalteparin for acute venous thromboembolism, J. Thromb. Haemost., 12 (2014) 1822-1825
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Pelzer 2015	U. Pelzer, B. Opitz, G. Deuschinoff i in.: Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial, J Clin Oncol 33:2028-2034.
RCOG 2015	Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium, Green-top Guideline No. 37a, April 2015
SIGN 2015	Prevention and management of venous thromboembolism, A national clinical guideline, December 2010 Updated October 2015
Szczeklik 2015	Undas A.: Stany nadkrzepliwości [W:] Interna Szczeklika 2015, red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, s. 1842-1845
Szymańska 2014	M. Szymańska, E. Wypasek, A. Undas: Diagnostyka laboratoryjna i genetyczna niedoboru antytrombiny, białka C i białka S u chorych po incydentach zakrzepowych, Hematologia 2014, tom 5, nr 3, 212–227
White 2015	D. C. White, C. L. Grines, L. L. Grines i in.: Comparison of the usefulness of enoxaparin versus warfarin for prevention of left ventricular mural thrombus after anterior wall acute myocardial infarction, Am. J. Cardiol., 115 (2015) 1200-1203
Zwicker 2013	J. I. Zwicker, H. A. Liebman, K. A. Bauer i in.: , Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study), Br. J. Haematol., 160 (2013) 530-537.
Strony internetowe	
http://www.chorobykrwi.pl/wp-content/uploads/2015/05/wskazania-do-diagnostyki-w-kierunku-trombofilii.pdf (dostęp 15.01.2016)	
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00687882 (dostęp: 13.01.2016 r.)	