



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 20/2017 z dnia 23 stycznia 2017 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną nadroparinum calcicum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml, 10 amp.-strz.po 0,3 ml, 5909990075621	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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;</li><li>• 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 żylnej choroby zakrzepowo zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL;</li><li>• profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL;</li><li>• krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL</li></ul>
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990716821	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990075720	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990716920	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990075829	
	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	

### Uzasadnienie

*Dowody naukowe są skąpe, ale przekonujące w odniesieniu do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w ciąży i terapii pomostowej. Pojedyncze rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych wskazują na zasadność stosowania HDCz w tych dwóch wskazaniach. Także pozytywne są opinie konsultantów krajowych w odniesieniu do trzech wskazań, poza*



konsultantem w zakresie ortopedii i traumatologii, który nie przedstawił uzasadnienia swojej lakonicznej opinii.

Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży jest powszechnie uznanym postępowaniem leczniczym, które łączy w sobie zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo dla pacjentki i nie ma negatywnego wpływu na prawidłowy rozwój płodu. Jest to obecnie jedyny sposób profilaktyki przeciwzakrzepowej w ciąży.

Obecnie nie ma technologii alternatywnych dla terapii pomostowej, która wpływa na zwiększenie bezpieczeństwa wykonywanych zabiegów diagnostycznych i leczniczych. Wprawdzie alternatywą może być stosowanie heparyny niefrakcjonowanej we wlewie ciągłym, ale zwiększy to koszty leczenia, z powodu wymaganej hospitalizacji, związanej z koniecznością kontroli APTT. Terapia pomostowa może zwiększać ryzyko krwawień, ale jest uzasadniona, gdy ryzyko zakrzepu przeważa nad tym powikłaniem, np. u chorych z protezą zastawkową.

W przypadku unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie, z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, jeżeli jest to związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej). Sytuacja taka może zaistnieć w przypadku współistnienia różnych chorób ogólnoustrojowych, predysponujących do zakrzepicy. Konsultanci wskazali wprawdzie na możliwość zastosowania bezpośrednich inhibitorów czynników krzepnięcia lub fondaparynuksu, ale są one mało przebadane w tym wskazaniu i droższe.

W krytycznym niedokrwienia kończyn dolnych, w okresie poprzedzającym leczenie szpitalne, heparyny drobnocząsteczkowe hamują powstawanie lub narastanie zakrzepu, zwiększając profil bezpieczeństwa pacjenta, przy braku konieczności monitorowania parametrów krzepnięcia, choć dowody na ich skuteczność są ograniczone. Podstawową terapią choroby jest podwójne leczenie przeciwplatekcyjne, ale stosuje się (także w Polsce) HDCz u pacjentów zakwalifikowanych do rewaskularyzacji, zarówno w oczekiwaniu na termin zabiegu, jak też po zabiegach endowaskularnych na małych naczyniach, np. na tętnicach podudzi.

Rada zwraca uwagę, że niektóre omawiane wskazania pokrywają się w znacznej części ze wskazaniami rejestracyjnymi a heparyny drobnocząsteczkowe są dobrze przebadane, względnie bezpieczne i powszechnie stosowane w podobnych wskazaniach. Liczba leczonych z powodu ww. wskazań nie jest duża, więc wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców nie będzie duży.

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4600.659.2016.1.ISU z dnia 10.01.2017, dotyczyło wydania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z poniższą tabelą.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
Azithromycinum	Azibiot, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991054816	mukowiscydoza
	Azigen, tabl. powl., 250 mg, 6 szt., 5909990859887	
	Azigen, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909990859955	
	Azimycin, tabl. powl., 125 mg, 6 szt., 5909991034313	
	Azimycin, tabl. powl., 250 mg, 6 szt., 5909991034412	
	Azimycin, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991035518	
	Azithromycin Genoptim, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5909990969876	
	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml, 1 but.po 20 ml (400 mg), 5909990635320	
	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 1 but.po 20 ml (800 mg), 5909990635337	
	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 1 but.po 30 ml, 5909990635344	
	AzitroLEK, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 1 but.po 37,5 ml (1500 mg), 5907626702682	
	AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg, 6 szt. (1 blist.po 6 szt.), 5909990573738	
	AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg, 6 szt., 5909997214023	
	AzitroLEK 250, tabl. powl., 250 mg, 6 szt., 5909997223537	
	AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, 3 szt. (1 blist.po 3 szt.), 5909990573752	
	AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909997214030	
	AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909997223551	
	azitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, 3 tabl., 5902023772399	
	AzitroLEK 500, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991204372	
	Azitrox 500, tabl. powl., 500 mg, 3 szt. (1 blist.po 3 szt.), 5909991087319	
	Azycyna, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 20 ml, 5909990073566	
	Azycyna, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 30 ml, 5909990073573	
	Azycyna, tabl. powl., 250 mg, 6 szt. (2 blist.po 3 szt.), 5909991098421	
	Azycyna, tabl. powl., 500 mg, 3 szt. (1 blist.po 3 szt.), 5909991098520	
	Azytact, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991071752	
	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 szt. (1 blist.po 3 szt.), 5909990740543	
	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991255329	
	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991228057	
	Canbiox, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909991248185	
	Nobaxin, tabl. powl., 500 mg, 2 szt. (1 blist.po 2 szt.), 5909991108830	
	Sumamed, kaps. twarde, 250 mg, 6 szt. (1 blist.po 6 szt.), 5909990742318	
	Sumamed, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg/5 ml, 1 but.po 20 ml, 5909990742110	
Sumamed, tabl. powl., 125 mg, 6 szt. (1 blist.po 6 szt.), 5909990846214		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Sumamed, tabl. powl., 500 mg, 3 szt., 5909990742417	
	Sumamed, tabl. powl., 500 mg, 2 szt., 5909990742424	
	Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 1 but.po 20 ml, 5909990742219	
	Sumamed forte, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200 mg/5 ml, 1 but.po 30 ml, 5909990742226	
	Zetamax, granulaty o przedłużonym uwalnianiu do sporządzania zawiesiny doustnej, 2 g, 1 but.po 2 g, 5909990707577	
Dalteparinum natricum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml, 5 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990958818	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> <li>• 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;</li> <li>• profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL;</li> <li>• krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL</li> </ul>
	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, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990776412	
	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	
Enoxaparinum natricum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990048328	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990048427	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990774821	
	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	
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990891528	
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5906395161096	
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5906395161010	
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5906395161034	
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5906395161058	
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5906395161072		
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml, 10 amp.-strz.po 0,3 ml, 5909990075621	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990716821	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990075720	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990716920	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990075829	
	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	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990837137	
Mesalazinum	Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg, 100 szt., 5909991084011	mikroskopowe zapalenie jelit; choroba uchyłkowa jelit
	Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909991084110	
	Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 50 sasz.po 2 g granulatu, 5909990855315	
	Pentasa, granulaty o przedl. uwalnianiu, 2 g, 60 sasz., 5909990974184	
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g, 60 szt., 5909990974375	
	Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 szt. (10 blist.po 10 szt.), 5909990662111	
	Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg, 50 szt. (5 blist.po 10 szt.), 5909990400119	
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 0,375 ml, 5907626701852	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 0,5 ml, 5907626701913	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 0,75 ml, 5907626702033	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 1 ml, 5909990735235	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 1,25 ml, 5909990735266	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 1 amp.-strz.a 1,5 ml, 5909990735297	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,375 ml, 5907626701869	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,5 ml, 5907626701920	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 0,75 ml, 5907626702040	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1 ml, 5909990735242	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1,25 ml, 5909990735273	
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml, 4 amp.-strz.a 1,5 ml, 5909990735303	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,15 ml, 5909990791286	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990791347	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,3 ml, 5909990791392	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990791477	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,5 ml, 5909990791521	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990928125	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,25 ml, 5909990922741	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,35 ml, 5909990922758	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,45 ml, 5909990922765	
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml, 12 amp.-strz.po 0,55 ml, 5909990922772	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg, 4 amp.-strz., 5909991252724	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Wskazanie
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg, 4 amp.-strz., 5909991252762	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg, 4 amp.-strz., 5909991252809	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strz., 5909991252847	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg, 4 amp.-strz., 5909991252885	
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7,5 mg, 4 amp.-strz., 5909991252700	

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. 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 BOR.434.31.2016 „Dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”. Data ukończenia: styczeń 2017 r.