



Opinia Rady Przejrzystości

nr 31/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: chlorochina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorochinę we wskazaniu porfiriej skórnej późnej.

Uzasadnienie

Długotrwała praktyka kliniczna, rekomendacje kliniczne i dostępne dowody naukowe uzasadniają stosowanie chlorochiny w porfirii skórnej późnej

Chlorochinę podaje się w drugiej linii leczenia, gdy istnieją przeciwwskazania do wykonywania flebotomii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną **chlorochinum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną chlorochinum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.

Lp. w zał. A1a	Substancja czynna	Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia
283	chlorochinum	Arechin, tabl. , 250 mg 30 tabl. 5909990061914	192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	Porfiriej skórnej późnej

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.



Problem zdrowotny

Porfiring skórna późna (PCT) jest chorobą metaboliczną spowodowaną niedoborem dekarboksylazy uroporfirynogenu III. Głównym objawem klinicznym jest nadwrażliwość skóry na światło, czego efektem jest pojawienie się na skórze pęcherzyków i pęcherzy wypełnionych płynem, zwłaszcza na twarzy, grzbietowej powierzchni rąk i stóp oraz na podudziach i przedramionach. Pojawiają się nadżerki, zmiany zanikowe, blizny (czasem ze zwapnieniami zmiany w twardzinie), przebarwienia skóry i nadmierne owłosienie. Może występować powiększenie wątroby.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Mechanizm działania chlorochiny polega na tworzeniu z porfirynami rozpuszczalnych w wodzie kompleksów, które usuwane są następnie z hepatocytów na drodze egzocytozy, co w efekcie końcowym wiąże się ze zmniejszeniem ilości żelaza w organizmie.

Alternatywne technologie medyczne

Głównym komparatorem dla chlorochiny jest flebotomia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Do przeglądu włączono dwie publikacje, do analizy klinicznej publikację Malina 1980, stanowiącą otwarte badanie porównujące skuteczność chlorochiny z flebotomią, a do analizy bezpieczeństwa publikację Wollin 2009 oceniającą wpływ stosowania chlorochiny na stan wątroby pacjentów chorych na porfiring skórna późną.

W komparatywnym badaniu Malina 1980 porównywano skuteczność flebotomii z chlorochiną stosowaną w niskich dawkach. Do badania włączono 88 pacjentów – 79 mężczyzn (29-78 lat, średnia 59,5) oraz 12 kobiet (32-74 lata, średnia 59,8). U 48 pacjentów (42 mężczyzn i 6 kobiet) stosowano flebotomię a u pozostałych 40 pacjentów (34 mężczyzn i 6 kobiet) chlorochinę w niskich dawkach. Remisję uzyskiwano zazwyczaj po ok. 7 flebotomiach (400-500 ml krwi) lub przy podawaniu 125 mg chlorochiny / 2 x tydzień przez okres 4-11 miesięcy.

W obu grupach uzyskano remisję choroby. Maksymalna objętość upuszczonej krwi wyniosła 5,8 litra (średnio 3,7+/-0,1 litra); maksymalny okres stosowania chlorochiny do uzyskania remisji choroby wyniósł 11 miesięcy (średnia 6,5+/-1,8 miesiąca). Nasilenie choroby wystąpiło u 36 (74%) pacjentów z grupy flebotomii oraz u 24 (60%) pacjentów z grupy chlorochiny.

Wyniki dotyczące wystąpienia nawrotu choroby należy interpretować z ostrożnością z uwagi na różny czas obserwacji poszczególnych pacjentów po zakończeniu fazy interwencyjnej badania. W grupie flebotomii nawrót choroby wystąpił u 4 (8,3%) pacjentów w pierwszym roku obserwacji oraz u kolejnych 9 pacjentów (20%) w drugim roku obserwacji. Najdłuższy uzyskany okres remisji choroby w tej grupie wyniósł 11,5 roku. W grupie chlorochiny nawrót choroby zaobserwowano u 9 pacjentów (22,5%) w pierwszym roku obserwacji oraz u kolejnych 8 pacjentów (28,5%) w drugim roku obserwacji. Najdłuższy uzyskany okres remisji choroby w tej grupie wyniósł 7,25 roku.

Odnaleziono publikację oceniającą bezpieczeństwo stosowania chlorochiny w niskich dawkach u pacjentów z porfiring skórna późną w odniesieniu do uszkodzenia wątroby. Badanie prowadzone było przez 20 lat i w tym czasie wzięło w nim udział 89 pacjentów, u których oznaczono uszkodzenie wątroby przed rozpoczęciem terapii chlorochiną i rok później. Stan wątroby poprawił się u 45 pacjentów, u 9 nie zmienił się, a u 1 pacjenta uległ pogorszeniu. Autorzy publikacji zaznaczyli jednak, iż ostatni pacjent wykazywał oznaki uzależnienia od alkoholu.

W ChPL chlorochiny wymienia się następujące działania niepożądane bez uwzględnienia częstości ich występowania oraz stopnia nasilenia:

- zaburzenia serca: spadki ciśnienia, zmiany w elektrokardiogramie pod postacią poszerzenia zespołu QRS i zmian załamka T, kardiomiopatia;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, hamowanie czynności szpiku kostnego, hemoliza u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy gluko-6-fosforanowej;

- zaburzenia układu nerwowego: drgawki, napady padaczkowe, psychozy, lęk, bóle głowy, pobudzenie psychoruchowe, myśli samobójcze, przypadki manii;
- zaburzenia oka: dotyczące ciała rzęskowego (zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie-objawy zależne od dawki, przemijają po zakończeniu leczenia), dotyczące rogówki (obrzęk, punkcikowe lub liniowe zmętnienia, zmniejszenie wrażliwości na bodźce, złogi w rogówce, nieostre widzenie, halo wokół źródeł światła, fotofobia), dotyczące siatkówki (obrzęk, atrofia, zaburzenia pigmentacji plamki żółtej i pozostałych części siatkówki, zmiany w tętniczkach, retinopatia), zaburzenia pola widzenia, częściowa lub całkowita utrata wzroku, podwójne widzenie;
- zaburzenia ucha i błędnika: głuchota (typu nerwowego), niedosłuch u pacjentów z uprzednio istniejącymi uszkodzeniami narządu słuchu, szumy uszne;
- zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, kolki;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: siwienie, łysienie, świąd, pokrzywka, wysypka, przebarwienia skóry, błon śluzowych, paznokci, skórne reakcje alergiczne, zmiany typu liszaja płaskiego, rzut łuszczycy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenia w testach czynnościowych wątroby;
- zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość na światło, reakcje alergiczne i anafilaktyczne, w tym pokrzywka lub swędząca wysypka, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania chlorochiny z perspektywy wspólnej pacjenta i płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z porfirią skórą późną wyniósł 33 614,38 PLN (2 106,36 PLN – 209 905,04 PLN). W wariantcie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia pacjentów z porfirią skórą późną wyniósł 23 530,07 PLN (1 474,45 PLN – 146 933,53 PLN). Przedstawione oszacowanie należy traktować z ostrożnością, gdyż zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnej. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia porfirii skórnej późnej. Chlorochinę stosuje się w drugiej linii leczenia, która stosowana jest u pacjentów, u których nie zalecane jest wykonywanie flebotomii – anemia, choroby układu krwionośnego. Chlorochina zalecana jest w leczeniu porfirii późnej skórnej przez podręcznik Wielka Interna Szczeklika w przypadku przeciwwskazań do upustów krwi.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

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

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-1/2014, Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, styczeń 2014.

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

1. Nie dotyczy.