List otwarty

Działając w interesie pacjentów chorujących na COVID-19, którym podawana jest chlorochina proszę podmiot odpowiedzialny leku Arechin (Chloroquini phosphas), 250 mg, tabletki, o podjęcie następujących działań:

1. **Wystąpienie do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych o anulowanie złego zapisu z charakterystyki produktu leczniczego Arechin: „Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2”.**

2. **Podanie do informacji publicznej, że każde przepisanie chlorochiny w leczeniu COVID-19 ma status pozarejestracyjny (*off-label*).**

3. **Zwiększenie aktywności w zbieraniu działań niepożądanych, ciężkich i zagrażających życiu przypadków wydłużenia odstępu QT, zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, omdlenia, zatrzymania akcji serca i nagłego zgonu w związku z leczeniem choroby COVID-19.**

Wiadomo, że chlorochina powoduje wydłużenie odstępu QT i wynikające z tego zaburzenia rytmu serca, w tym typu torsade de pointes, u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka. Nasilenie wydłużenia odstępu QT może również zwiększać się wraz z rosnącym stężeniem chlorochiny.

Za czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem wydłużenia odstępu QT i wystąpienia torsade de pointes u pacjentów leczonych chlorochiną na COVID-19 można między innymi uznać zaawansowany wiek, bradykardie, hipokaliemie, hipomagnezemie, zastoinową niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, połączenia leków blokujących kanały jonowe oraz silnych inhibitorów enzymów cytochromu P450.

Uzasadnienie

Zwracają się do mnie przedstawiciele rodzin pacjentów zmarłych na COVID-19. Pytają czy stosowanie chlorochiny (Arechin) w rozszerzonych wskazaniach oraz dawkach podanych w charakterystyce produktu leczniczego mogło spowodować arytmię, która doprowadziła do zgonu.

Wydaje się także, że fachowi pracownicy służby zdrowia potrzebują klarownego komunikatu odnoszącego się do warunków rejestracji produktu leczniczego Arechin.

Na podstawie różnych informacji wiemy, że w ciągu jednego dnia od złożenia dokumentacji 13 marca 2020 roku Urząd Rejestracji wydał decyzję w sprawie zmiany do pozwolenia na

dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Arechin (chlorochina) polegającą na dodaniu nowego wskazania terapeutycznego:
„Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2".
Aby wprowadzić taki zapis trzeba przeprowadzić zarejestrowane badanie kliniczne II oraz III fazy potwierdzające in vivo, że chlorochina hamuje namnażanie takich patogenów jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2.

Od lipca 2014 roku sponsorzy badań klinicznych np. firmy farmaceutyczne są zobowiązani do publikowania wyników badania klinicznego w ciągu roku od jego zakończenia lub 6 miesięcy w przypadku badania z udziałem dzieci. Informacje te umieszczane są pod linkiem EudraCT.ema.europa.eu oraz WHO - ICTRP, której podstawowym rejestrem jest CTR UE.
CTR EU od maja 2016 roku jest jawnym rejestrem badań klinicznych.
Niestety nie znaleziono do 13 marca 2020 r. rejestru badań klinicznych leku Arechin ani wyników ich zakończenia, które mogłyby stanowić podstawę rozszerzenia wskazań.
W Chinach zarejestrowano 16 rozpoczętych ale nie zakończonych badań dotyczących skuteczności chlorochiny i hydroksychlorochiny w leczeniu COVID-19 o numerach: ChiCTR2000029939 ChiCTR2000029935 ChiCTR2000029899 ChiCTR2000029898 ChiCTR2000029868 ChiCTR2000029837 ChiCTR2000029826 ChiCTR2000029803 ChiCTR2000029762 ChiCTR2000029761 ChiCTR2000029760 ChiCTR2000029741 ChiCTR2000029740 ChiCTR2000029609 ChiCTR2000029559 ChiCTR2000029542
Badania kliniczne stanowią ostatni etap w dokumentacji składanej do uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zmianę (rozszerzenie lub zawężenie) wskazań w charakterystyce produktu leczniczego.
Badanie musi być zakończone aby korzystać z jego wyników - takie stanowisko prezentowała CTAG = Grupa ds. Koordynacji Badań Klinicznych Komisji Europejskiej.

Zapis **„Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2" jest nieprawidłowy** ponieważ obowiązuje generalna zasada, że zarejestrowane wskazania dotyczą jednostki chorobowej zgodnie z międzynarodową klasyfikacją ICD-10, która jest opracowana przez WHO i obowiązuje w Polsce od 1996 roku. **Dnia 5 marca 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) poinformowała o utworzeniu specjalnego kodu dla jednostki chorobowej COVID-19. Do Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, w rozdziale XXII Kody dla celów specjalnych, wprowadzono kod U07.1 COVID-19.**

W charakterystyce produktu leczniczego Arechin (chlorochina) znajduje się zapis w dziale **Dawkowanie**:
„Zwykle 500 mg, dwa razy dziennie po 250 mg przez 7 do 10 dni, nie dłużej niż 10 dni.
W uzasadnionych przypadkach 1000 mg, dwa razy dziennie po 500 mg przez 7 do 10 dni, nie dłużej niż 10 dni."

Aby wprowadzić taki zapis należy mieć wyniki opracowane statystycznie z przeprowadzonych zarejestrowanych badań klinicznych, potwierdzające in vivo, że w takich dawkach chlorochina hamuje namnażanie SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2.
Pojawia się pytanie skąd zapis, że w uzasadnionych przypadkach czyli jakich podajemy 1000 mg, dwa razy dziennie po 500 mg przez 7 do 10 dni, nie dłużej niż 10 dni.

Nigdzie w komunikatach innych krajów nie ma informacji zawartej w charakterystyce produktu leczniczego Arechin (Polska). Nikt nigdy nie powoływał się na ten zapis.
W różnych komunikatach podaje się informacje o stosowaniu chlorochiny w terapii COVID-19 czyli choroby wywołanej przez SARS-CoV-2 ale **nie wymienia się enumeratywnie zapisu z charakterystyki produktu leczniczego: „Leczenie wspomagające w zakażeniach koronawirusami typu beta takimi jak SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2", który jest nieprawidłowy.**

Powstaje pytanie czy w związku z przytoczonymi argumentami każde stosowanie leku Arechin (chlorochina) w COVID-19 było eksperymentem medycznym wymagającym odpowiednich zgód oraz określonej dokumentacji. Wiemy, że takiej dokumentacji w polskich szpitalach nie ma.
W interesie zdrowia i życia pacjentów wystarczający byłby być może komunikat Ministra Zdrowia zezwalający na stosowanie leku Arechin (chlorochina) w leczeniu choroby COVID-19 w procedurze poza zarejestrowanymi wskazaniami (off label). Niestety taki komunikat nie został wydany.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) wydała w kwietniu 2020 roku dokument „Zalecenia w COVID -19". Są to Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki na osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2. Na stronie 40 znajduje się następujące zalecenie: **„wobec braku potwierdzonych danych o skuteczności, nie zaleca się rutynowego stosowania hydroksychlorochiny/chlorochiny, ograniczając ich użycie do badania klinicznego".**
Należy podkreślić, że **pomiędzy Urzędem Rejestracji i AOTMiT występuje dualizm stanowisk**, ponieważ AOTMiT nie uznała zapisu z charakterystyki produktu leczniczego Arechin.
Poniżej przytoczone zostały fragmenty stanowisk Europejskiej Agencji Leków dotyczące COVID-19, które zostały opracowane we współpracy z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), który prowadzi analizę na temat stosowania chlorochiny i hydorksychlorochiny w leczeniu COVID-19.
01.04.2020 EMA/170590/2020
COVID-19: chlorochina i hydroksychlorochina tylko do stosowania w badaniach klinicznych lub programach pilnej pomocy.

Chlorochina i hydroksychlorochina, dwie substancje czynne zawarte w lekach zatwierdzonych do leczenia malarii i niektórych chorób autoimmunologicznych, są obecnie badane na całym świecie w kierunku ich wykorzystania do leczenia choroby koronawirusowej (COVID-19). Jednak skuteczność w leczeniu COVID-19 nie została jeszcze wykazana w badaniach.

23.04.2020 EMA /202483/2020

COVID-19: przypomnienie o ryzyku ciężkich działań niepożądanych związanych z podaniem chlorochiny i hydroksychlorochiny.

Ostatnio przeprowadzone badania z udziałem pacjentów zarażonych koronawirusem (COVID-19) przyniosły informacje o przypadkach ciężkich niemiarowości serca, w tym niektórych zakończonych zgonem, u chorych leczonych chlorochiną lub hydroksychlorochiną, szczególnie gdy leki te były przyjmowane w dużych dawkach lub w połączeniu z antybiotykiem azytromycyną.

Ponieważ ciężkie działania niepożądane mogą wystąpić podczas podawania rekomendowanych dawek, większe dawki mogą zwiększać ryzyko pojawienia się tych działań, włączając w to zaburzenia czynności elektrycznej serca, które prowadzą do arytmii (wydłużenie odstępu QT).

29.05.2020 EMA /282511/2020

COVID-19: przypomnienie o ryzyku związanym ze stosowaniem chlorochiny i hydroksychlorochiny .

EMA przypomina pracownikom ochrony zdrowia o konieczności ścisłego monitorowania pacjentów z COVID-19, którzy otrzymują chlorochinę lub hydroksychlorochinę, biorąc pod uwagę poważne działania niepożądane, które mogą wynikać z leczenia tymi lekami.

Zarówno chlorochina, jak i hydroksychlorochina, które są dopuszczone do obrotu we wskazaniu leczenia malarii i niektórych chorób autoimmunologicznych, były stosowane w leczeniu pacjentów z COVID-19, ale ich korzystne działanie w tej populacji pacjentów nie zostało ustalone.

W kilku badaniach obserwacyjnych stwierdzono, że stosowanie chlorochiny i hydroksychlorochiny jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania problemów z sercem, w tym dobrze znanych działań niepożądanych takich jak arytmia serca i zatrzymanie akcji serca.

dr n. farm. Leszek Borkowski
Szpital Wolski Warszawa
tel. 604-076-000