



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Chlorochina w wybranych  
wskazaniach pozarejestacyjnych**

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

Aneks do raportu nr: BOR.434.1.2017

Data ukończenia: 7 lutego 2020 r.

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>  | <b>7</b>  |
| 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych – porfiria skórna późna .....                                  | 7         |
| 3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....   | 7         |
| 3.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....  | 7         |
| 3.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL .....    | 10        |
| 3.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....   | 10        |
| 3.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....  | 10        |
| 3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....  | 12        |
| <b>4. Piśmiennictwo .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>5. Załączniki.....</b>  | <b>14</b> |
| 5.1. Strategia wyszukiwania publikacji – porfiria skórna późna .....                               | 14        |
| 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ..... | 15        |

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.1.2017, na podstawie którego zostały wydane niżej przedstawione opinie Rady Przejrzystości:

**Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

| Nr i data wydania  | Opinie RK/RP   |
|--|--|
| <p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 74/2017 z dnia 20 marca 2017 roku*</b></p>   | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Arechin (chloroquinum), tabl., 250 mg, 30 tabl., Kod EAN 5909991139582, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL,</li> <li>- porfirią skórą późną.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chlorochiny w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL i porfirii skórnej późnej potwierdzają zarówno badania naukowe, jak i wieloletnia praktyka kliniczna oraz opinie powołanych ekspertów (konsultantów w dziedzinie reumatologii oraz dermatologii i wenerologii).</p> <p>Chlorochina w ww. wskazaniach była już przedmiotem oceny Agencji: „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestrowanych” w 2015 r., „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestrowanych” w 2014 r. oraz „Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych” w 2013 r. Na ich podstawie Rada Przejrzystości dotychczas kilkakrotnie wydawała pozytywną opinię w zakresie finansowania chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej późnej oraz chorób autoimmunizacyjnych innych niż określonych ChPL.</p> <p>Chlorochina, poza upustami krwi (podaje się ją w drugiej linii leczenia, gdy istnieją przeciwwskazania do wykonywania flebotomii) i stosowaniem deferoksaminy, jest jedyną metodą skutecznego leczenia porfirii skórnej późnej. Podstawową zaletą chlorochiny jest możliwość stosowania leku w trybie ambulatoryjnym. Wprawdzie nie ma dobrych badań klinicznych randomizowanych z podwójnie ślepą próbą stosowania chlorochiny w pozostałych chorobach autoimmunizacyjnych, jednak doświadczenie ekspertów oraz opisy w literaturze wskazują na jej pozytywne działanie. Lek ma znaczenie uzupełniające do terapii zasadniczej przeciwzapalnej i immunosupresyjnej, jednak jego rola jest podkreślana ze względu na wpływ regulujący zaburzenia metaboliczne (lipidowe, węglowodanowe, gospodarki kostnej), układu krzepnięcia i immunologiczne.</p> <p>Lek wymaga monitorowania funkcji wątroby, ale stosowany w niskich dawkach może być uznany za bezpieczny i dlatego może być stosowany w leczeniu ambulatoryjnym. Ważnym działaniem niepożądanym są również zmiany występujące w siatkówce, stąd też potrzeba monitoringu.</p> |
| <p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2015 z dnia 12 marca 2015 r.</b></p>      | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Arechin, tabl. 250 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991139582, zawierającego substancję czynną chloroquinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; porfirią skórą późną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa, że praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadniają stosowanie leków zawierających chloroquinum w zakresie chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL oraz w postaci późnej porfirii skórnej. Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia porfirii skórnej późnej. Chlorochinę stosuje się w drugiej linii leczenia, u pacjentów, u których niezalecane jest wykonywanie flebotomii – anemia, choroby układu krwionośnego. Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chlorochiną chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL chlorochiny.</p>   |
| <p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b></p>   | <p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorochinę we wskazaniu porfirią skórą późną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p>   |
| <p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.</b></p> | <p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>  |

| Nr i data wydania   | Opinie RK/RP  |
|---|---|
|   | <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla tej grupy leków. Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla metotreksatu i chlorochiny.</p>   |
| <p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r.</b></p>  | <p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne</b> objęcie refundacją następujących technologii: m.in. chlorochina we wskazaniu porfiria skórna późna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadnia stosowanie tych leków.</p>  |
| <p><b>Uchwała Rady Przejrzystości nr 199 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia opinii nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012</b></p> | <p>Rada Przejrzystości uzupełnia opinię nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego poniższym uzasadnieniem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leki zawierające substancje czynne metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A zgodnie z opiniami krajowych ekspertów z dziedziny hematologii, dermatologii, gastroenterologii, immunologii klinicznej, reumatologii, neurologii oraz według informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób z autoagresji. Z tego powodu winny być objęte refundacją w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warunkiem jest jednak stosowanie ich w poszczególnych chorobach z autoagresji w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p> |

\* [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/039/OPZ/U\\_11\\_99\\_170320\\_opinia\\_74\\_Arechin\\_chloroquinum\\_off\\_label.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/OPZ/U_11_99_170320_opinia_74_Arechin_chloroquinum_off_label.pdf)  
[dostęp: 06.02.2020 r.]

\*\* raport nr BOR.434.1.2017

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

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

## 2. Rekomendacje kliniczne

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w poprzednim raporcie Agencji dot. oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych chlorochiny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Nr: BOR.434.1.2017).

### Porfiria skórna późna

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Bază informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i omawianej substancji czynnej);
- Trip - <https://www.tripdatabase.com/> (zastosowano słowo kluczowe: porphyria, PCT, porphyria cutanea tarda, chloroquine);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych i organizacji obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
  - European Dermatology Forum;
  - National Institute for Health and Care Excellence;
  - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 05.02.2020 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii zaburzeń pozawątrobowych związanych z HCV, w których wskazano, iż standardem w przypadku PCT jest postępowanie obejmujące unikanie ekspozycji na światło, leki przeciwmalaryczne (chlorochina) i flebotomia (upuszczanie krwi), które zmniejszają zapasy żelaza w wątrobie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - porfiria skórna późna**

| Organizacja, rok (kraj/region)        | Rekomendowane interwencje   |
|---------------------------------------|---|
| <b>ISG-EHCV 2017 (Międzynarodowe)</b> | Dokument przedstawia stanowisko multidyscyplinarnego zespołu ekspertów dotyczącą postępowania w terapii zaburzeń pozawątrobowych związanych z HCV. Wytyczne oparto na przeglądzie systematycznym literatury. Leczenie nieprzyczynowe PCT (ang. non-etiological treatment) – w stosunku do zakażenia wirusem HCV. W zaleceniach wskazano, iż standard w przypadku PCT to postępowanie obejmujące unikanie ekspozycji na światło, leki przeciwmalaryczne ( <b>chlorochina</b> ) i flebotomia (upuszczanie krwi), które zmniejszają zapasy żelaza w wątrobie |

ISG-EHCV - International Study Group of Extrahepatic Manifestations Related to Hepatitis C Virus Infection

Podsumowanie najważniejszych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w raporcie nr: BOR.434.1.2017 dot. stosowania chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej późnej:

„Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia porfirii skórnej późnej. Chlorochinę stosuje się w drugiej linii leczenia, u pacjentów, u których niezalecane 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.”

### Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Bază informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i omawianej substancji czynnej);
- Trip - <https://www.tripdatabase.com/> (zastosowano słowo kluczowe: chloroquine).

Wyszukiwanie przeprowadzono 06.02.2020 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego w terapii chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL Arechhin. W wytycznych wskazano chlorochinę jako jedną z opcji leczenia twardziny miejscowej w leczeniu pojedynczych ciężkich przypadków z przeciwwskazaniami lub niepowodzeniem standardowej terapii (EDF 2018) oraz jako jedną z opcji alternatywnych w stosunku do leczenia sterydami liszaju paznokci (EDF 2018a). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL Arechin**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------------|--|
| <b>EDF 2018 (Europa)</b>       | <p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia twardziny skóry.</p> <p>Twardzina miejscowa (ograniczona). Leczenie systemowe – różne:</p> <p>W przypadkach twardziny miejscowej stosowano wiele terapii ogólnoustrojowych, w tym: cyklosporynę, azatioprynę, <b>chlorochinę</b> i hydroksychlorochinę, fenytoinę, kolchicynę, retinoidy, pozaustrojową fotoferezę, plazmaferezę, immunoglobuliny podawane dożylnie, abatacept, infliksymab, rytuksymab i imatynib. Terapie te powinny być zarezerwowane dla pojedynczych ciężkich przypadków z przeciwwskazaniami lub niepowodzeniem standardowej terapii.</p>  |
| <b>EDF 2018a (Europa)</b>      | <p>Wytyczne dotyczą leczenia liszaju płaskiego (LP, ang lichen planus).</p> <p>Liszaj przydatków skóry – LP paznokci:</p> <p>W wytycznych wskazano następujące terapie, jako opcje alternatywa terapeutyczna w stosunku do leczenia sterydami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alitretynoina (30mg raz dziennie przez 3-6 mies.);</li> <li>• <b>fosforan chlorochiny</b> (250 mg dwa razy dziennie przez 10-03 tyg.);</li> <li>• cyklosporyna (3mg/kg przez kilka miesięcy);</li> <li>• acytretyna;</li> <li>• takrolimus w postaci 0,1% maści dwa razy dziennie przez 6 mies.;</li> <li>• 5% fluorouracyl stosowany miejscowo;</li> <li>• Biotyna 2,5 mg (dzieci) i 7,5-10 mg (dorośli) dziennie przez 6 mies.;</li> <li>• etanercept (25 mg s.c. dwa razy dziennie przez pierwsze 6 mies., następnie 50 mg s.c. raz w tyg.).</li> </ul> |

EDF - European Dermatology Forum

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych – porfiria skórna późna

Przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania:

- Chlorochina we wskazaniu: porfiria skórna późna.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.02.2020 r. w bazie medycznej Medline (przez PubMed), Embase (Elsevier B.V.) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.01.2017 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.1.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Interwencje, populacja:** Chlorochina, pacjenci z porfirią skórą późną.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** bez ograniczeń.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

##### 3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Salameh 2018 oraz 3 opisy przypadków spełniające kryteria włączenia: Monzon 2019, MacGillivray 2018 i Bruzzone 2017.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje z odnalezionych badań.

##### 3.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka oraz wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie   | Metodyka  | Populacja  | Wyniki/wnioski   |
|---|---|--|--|
| <b>Salameh 2018</b><br><b>Źródło finansowania:</b><br>Częściowo wspierane przez granty z Institute for Translational Sciences, University of Texas Medical Branch, oraz przez Award for Clinical and Translational Science Award (UL1TR000071), National Center for Advancing Sciences, National Institutes of Health i American Porphyria Foundation | Przegląd systematyczny baz PubMed, Embase, Scopus, CINAHL i Cochrane (data odcięcia do grudnia 2017 r.). Przeprowadzono metaanalizę.<br>Cel: porównanie efektywności flebotomii oraz pochodnych 4-aminochinolin (chlorochina i hydroksychlorochina) u pacjentów z PCT.<br>Badania podzielono na trzy kategorie oparte na schemacie leczenia: pierwsza grupa była leczona wysokimi dawkami 4-aminochinolin; druga schematami niskich dawek; trzecia z powtarzanymi flebotomiami.<br>Łącznie 12 artykułów kwalifikowało się do analizy, spośród nich w 5 stosowano schematy 4-aminochinolinowe w wysokich dawkach (2 w połączeniu z flebotomią i 3 bez flebotomii), w 5 stosowano schematy 4-aminochinolinowe w niskich dawkach i w 3 stosowano flebotomię.<br>Interwencja/komparator: <ul style="list-style-type: none"> <li>• flebotomia,</li> <li>• niska dawka pochodnych 4-aminochinolin (125 mg chlorochina lub 100 mg</li> </ul> | <b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja pacjentów z PCT leczona flebotomią lub 4-aminochinolinami;</li> <li>• zgłoszono nawrót PCT po osiągnięciu remisji;</li> <li>• nawrót zdefiniowano biochemicznie (podwyższenie porfiryn w osoczu i / lub moczu) lub klinicznie (pojawienie się zmian skórnych);</li> <li>• mediana okresu obserwacji <math>\geq 1</math> rok.</li> </ul> <b>Populacja</b><br>Nawrót odnotowano u 69 z 195 pacjentów (35,4%, zakres 13-67%) w pięciu badaniach obejmujących leczenie dużymi dawkami hydroksychlorochiny lub chlorochiny. | <b>Wysoka dawka 4-aminochinolin</b><br>Nawrót odnotowano u 69 z 195 pacjentów (35,4%, zakres 13-67%) w 5 badaniach leczonych schematami dużych dawek hydroksychlorochiny lub chlorochiny. Mediana czasu obserwacji w tych badaniach wynosiła od 2,4 do 11 lat, a całkowity okres obserwacji wynosił 1000,1 osobolat. Łączna częstość nawrotów (RR) wyniosła 8,6 (95%CI: 3,9-13,3) na 100 osobolat. Dane były niejednorodne ( $I^2 = 75\%$ , $p < 0,01$ ), bez dowodów błędów systematycznych, ocenianych w teście Begg-Mazumdar ( $p=0,46$ ) i teście Eggera ( $p=0,06$ ). Schematy w tej grupie 5 badań były dość zmienne, a analizę podgrup przeprowadzono na podstawie tego, czy przed podaniem wysokich dawek 4-aminochinolin zastosowano wcześniejszą flebotomię. Łączna częstość nawrotów (95%CI) z dwóch badań z zastosowaniem dużych dawek 4-aminochinolin bez uprzedniej flebotomii wyniosła 12,2 (0,09-33,2) na 100 osobolat, z niejednorodnymi danymi ( $I^2 = 62\%$ , $p = 0,1$ ). Łączny wskaźnik nawrotów (95%CI) z trzech badań z zastosowaniem dużych dawek 4-aminochinolin z poprzednią flebotomią wyniósł 10,2 (2,5-17,9) na 100 osobolat z heterogenicznymi danymi ( $I^2 = 85\%$ , $P < 0,01$ ). |



|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p>hydroksychlorochina – 2x w tyg.) lub schemat wysokich dawek,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia skojarzona z flebotomią i pochodnych 4-aminochinoliny</li> </ul> <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana czasu obserwacji w badaniach wyniosła od 2-4 do 11 lat, a całkowity okres obserwacji wyniósł 1000,1 osobolat.</li> </ul> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik nawrotów (RR, relapse rate) u pacjentów, którzy osiągnęli remisję.</li> </ul>  | <p><u>Niska dawka 4-aminochinoliny</u></p> <p>W grupie 5 badań, które objęły 242 pacjentów leczonych niskimi dawkami schematów 4-aminochinoliny, mediana czasu obserwacji wyniosła od 1 do 4 lat, łącznie 701,8 osobolat. Nawrót odnotowano u 88 pacjentów (36,3%). Łączny wskaźnik nawrotów (RR) wyniósł 17,5 (95%CI: 8,9-25,3) na 100 osobolat. Dane były niejednorodne (<math>I^2 = 75\%</math>, <math>p = 0,003</math>), z błędem systematycznym ocenianym testem Eggera (<math>p = 0,014</math>), lecz nie testem Begg-Mazumdar (<math>p = 0,46</math>). Analiza wrażliwości po wyłączeniu badania przedstawionego jako abstrakt wykazała podobny efekt 14,5 (7,5-21,5) na 100 osobolat, z niejednorodnymi danymi (<math>I^2 = 70</math>, <math>p = 0,018</math>) bez ryzyka błędu systematycznego (test Eggera <math>p = 0,37</math> i test Begg-Mazumdar <math>p=0,99</math>).</p> <p><u>Leczenie przez flebotomię</u></p> <p>Leczenie przez flebotomię zgłoszono w 3 badaniach obejmujących 88 pacjentów; nawroty wystąpiły u 18 pacjentów (20,5%) podczas mediany okresów obserwacji od 1 do 6 lat, przy całkowitej liczbie obserwacji wynoszącej 348 osobolat. Wskaźniki nawrotów wśród 3 badań wahały się od 10% do 29%. Łączny wskaźnik nawrotów (RR) wyniósł 6,5 (95%CI: 1,2-11,7) na 100 osobolat. Dane były niejednorodne (<math>I^2 = 66\%</math>, <math>p = 0,03</math>), bez dowodów ryzyka błędu systematycznego ocenianego testem Begg-Mazumdar (<math>p = 0,09</math>) i testem Eggera (<math>p = 0,09</math>). Analiza wrażliwości po wyłączeniu danych z badania zgłoszonego w formie abstraktu wykazała podobny rozmiar efektu z łączną częstością nawrotów wynoszącą 4,2 (1,1-7,2) na 100 osobolat z danymi jednorodnymi (<math>I^2 = 32\%</math>, <math>p = 0,23</math>).</p> <p><u>Wnioski autorów badania</u></p> <p>Częstość nawrotów klinicznych lub biochemicznych wyniosła 5-17 na 100 osobolat po remisji PCT. Nawroty występowały nieco częściej po remisji w schematach 4-aminochinolinowych w porównaniu do remisji po flebotomii. Konieczne są badania prospektywne, aby lepiej określić, jak często występują nawroty po zastosowaniu ocenianych terapii po udokumentowaniu zarówno klinicznej, jak i biochemicznej remisji PCT.</p> |
| <b>Opis przypadku</b>   |   |  |
| <p><b>Monzon 2019</b><br/><u>Źródło finansowania:</u><br/>Brak informacji</p> | <p>Przypadek 53-letniego mężczyzny przewlekle hemodializowanego od lipca 2008 r. z powodu nefropatii cukrzycowej. Jego poprzednia historia medyczna obejmowała cukrzycę typu 2 ze słabą kontrolą metaboliczną, chorobliwą otyłością, nadciśnieniem tętniczym, ciężką mieszaną dyslipidemią, wtórną nadczynnością przytarczyc, hiperurykemię i przewlekłą alkoholową chorobą wątroby typu Child-Pugh B7. W sierpniu 2016 roku rozwinęły się erozyjne, pęcherzykowe, bolesne zmiany na kończynach górnych, brzuchu i kończynach dolnych, które pogorszyły się po wystawieniu na słońce. Testy na obecność protoporfiryn w kale były dodatnie (53 µg/g), a biopsja skóry była zgodna z rozpoznaniem porfirii skórnej późnej (PCT). Pacjent rozpoczął badanie dermatologiczne. Jednak jego zmiany pogorszyły się (szczególnie na kończynach górnych) i były związane z silnym bólem stawów. W związku z tym rozpoczęto leczenie chlorochiną, które spowodowało poprawę zmian i zmniejszenie bólu, aż choroba stała się bezobjawowa.</p> <p>Po trzech miesiącach leczenia, bez zmiany stylu życia i schematu leczenia, nastąpił nowy nawrót bardzo bolesnych zmian skórnych związanych z bólem stawów i ograniczoną ruchomością stawów międzypaliczkowych obu rąk. Po konsultacji z dermatologiem postanowiono zmienić konwencjonalną hemodializę wysokoprzepływową na hemodiafiltrację z regeneracją ultrafiltratu poprzez adsorpcję (żywica Supra-HFR), z wyraźną poprawą zmian skórnych po trzech sesjach oraz rzeczywistym ustąpieniem zmian i bólu po dwóch tygodniach leczenia. Poziom protoporfiryn ponownie określono po trzech miesiącach za pomocą tej techniki, aby potwierdzić zgodność kliniczno-biologiczną, z wyraźną poprawą w stosunku do poprzednich oznaczeń.</p> |  |



|   |   |
|---|---|
| <p><b>MacGillivray 2018</b><br/> <u>Źródło</u><br/> <u>finansowania:</u><br/> Zadeklarowano brak finansowania oraz konfliktów interesów autorów</p>           | <p>Przypadek 67-letniej kobiety, która zgłosiła się na oddział dermatologiczny z 2-letnią historią uogólnionej wysypki skórnej. Zgłosiła również obawy związane ze wzrokiem i ciągłym łzawieniem z obu oczu. Nie miała w przeszłości żadnych chorób skóry. Jej przeszłość medyczna obejmowała palenie tytoniu, niedoczynnność tarczycy, z powodu której była leczona lewotyrosyną oraz inwazyjny rak przewodowy prawej piersi 2 lata wcześniej, z powodu którego przeszła prawostronną mastektomię i była leczona tamoksyfenem. Nie wymagała chemioterapii ani radioterapii raka piersi.</p> <p>Badanie skórne wykazało: znaczące zmiany twardzinowe całej głowy, szyi i tułowia; liczne zanikowe, sklerotyczne blaszki szyi i twarzy; rozległe łaty rybiej łuski na kończynach i tułowiu; rozproszone łysienie; rumień twardówki z erozjami i obustronnym ektopionem dolnych powiek. Sklerodaktylia nie była obecna. Pacjentka zgłosiła, że rzadko rozwijała się nadżerka na rękach i/lub podudziach. Zaprzeczała kruchości skóry i/lub pęcherzom dłoni.</p> <p>Wyniki badań laboratoryjnych obejmowały niedokrwistość normocytarną z Hgb 111 g/l, podwyższoną ferrytynę 684 µg/l i nieznacznie podwyższoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej. Testy na zapalenie wątroby typu C, wirusowe zapalenie wątroby typu B i HIV były ujemne. Panel immunologiczny obejmujący przeciwciała przeciwjadrowe, antygeny jądrowe ekstrakcyjne, przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, przeciwciała anty-histonowe i anty-ScI-70 były negatywne. Ilościowe porfiryny z 24-godzinne go zbioru moczu wykazały uroporfirynę I (&lt;46 nmol/dzień), uroporfirynę III 594 (&lt;20 nmol/dzień), podwyższone stężenie koproporfiryny III wynoszące 117 (15-242 nmol/dzień) i podwyższone porfiryny heptakarboksyłowe, heksakarboksyłowe i pentakarboksyłowe. Testy HFE na hemochromatozę wykazały mutację w genie H63D. Wielokrotne biopsje wykazały zmiany zgodne ze twardziną ograniczoną (ang. sklerodermą / morpheą).</p> <p>U pacjenta zdiagnozowano PCT, prawdopodobnie etiologicznie wieloczynnikowy, w tym stan nosicielski hemochromatozy i prawdopodobnie indukowany tamoksyfenem. Rozpoznanie PCT opierało się głównie na badaniach laboratoryjnych, ponieważ wyniki kliniczne były nietypowe, a biopsje wykazały przede wszystkim twardzinę skóry.</p> <p>Leczenie tamoksyfenem zostało przerwane. Obszary twardzinowe leczono miejscowymi sterydami o wysokiej mocy. Terapię zaczęto od chlorochiny 125 mg p.o. dwa razy w tygodniu i przez 5-miesięczny okres stopniowo zwiększano do 250 mg p.o. dziennie, co pacjentka dobrze tolerowała bez objawów toksyczności dla wątroby i innych skutków ubocznych. W ciągu 1 miesiąca od zaprzestania leczenia tamoksyfenem i rozpoczęcia leczenia chlorochiną odnotowano zmniejszenie stwardnienia i rybiej łuski. Ponadto zawartość porfiryn w moczu stopniowo spadała do prawie normalnych poziomów. Jednak w trakcie leczenia rozwinęło się rozległe bielactwo rąk, stóp i twarzy (ang. acrofacial vitiligo).</p> <p>Po 3 latach leczenia chlorochiną twardzina była znacznie poprawiona i stabilna. Rybia łuska ustąpiła, a pacjentka zauważyła odrastanie włosów. Następnie odstąpiono od leczenia chlorochiną i monitorowano pacjentkę. Osiągnięto 2 lata remisji. Po 2 latach remisji rozwinął się samotny pęcherz na ręce grzbietowej po uprzednim spędzeniu czasu na słońcu i spożyciu napojów alkoholowych. Choroba postępowała, rozwinęło się kilka nadżerek na szyi i twarzy. Stwierdzono, że uroporfiryny są podwyższone i zdiagnozowano nawrót PCT. Zainteresowanie wzbudziła zauważalna rybia łuska na plecach i podudziach.</p> <p><u>Wnioski autorów badania:</u><br/> Opisano przypadek pacjenta z unikalnymi objawami PCT, które obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nietypowe objawy skórne, w tym znacząca twardzina skóry, płytki sklerotyczne twarzy i szyi, rozległe nabyte rybie łuski, rozlane łysienie i obustronna ektopropia dolnych powiek;</li> <li>• Niedokrwistość chorób przewlekłych;</li> <li>• Prawdopodobnie indukowany przez tamoksyfen;</li> <li>• Nosiciel hemochromatozy;</li> <li>• Remisja podczas codziennej terapii chlorochiną;</li> <li>• Równoczesne bielactwo.</li> </ul> |
| <p><b>Bruzzone 2017</b><br/> <u>Źródło</u><br/> <u>finansowania:</u><br/> Francuska Narodowa Agencja Badań nad AIDS i Wirusowym Zapaleniem Wątroby (ANRS)</p> | <p>Przypadek pacjentki zakażonej wirusem HIV/HCV w wieku ok 40 lat z porfirią skórną późną (PCT) leczoną sofosbuwirem/ledipaswirem, u której uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) pomimo zakażenia HCV podwójnym podtypem.</p> <p>Jej przypadek zarażenia sięga 1991 roku, po dożylnym zażywaniu narkotyków. Od 1995 r. przeszła różne schematy ART (leczenie antyretrowirusowe), przestrzegając zaleceń i zachowując dobrą odpowiedź od 2004 do 2015 r. Badania laboratoryjne ujawniły jedynie sporadyczne minimalne zwiększenie aktywności aminotransferaz, PCT pozostała bezobjawowa.</p> <p>W sierpniu 2015 r., podczas leczenia estrogenami i emtrycytabiną / tenofowirem / newirapiną, z liczbą CD4 wynoszącą 1057 komórek/mm<sup>3</sup> i niewykrywalnym obciążeniem wirusowym, stwierdzono świadczące pęcherzykowe zmiany skórne dłoni, przekształcające się w strupy i blizny. Analiza krwi wykazała niewielki wzrost aktywności aminotransferaz (AST, 45 U/L; ALT, 46 U/L) oraz prawidłowy poziom żelaza (111 Ig/L) i ferrytyny (78 Ig/L). Dogłębna analiza ujawniła wysoki poziom porfiryny w moczu, sugerujący PCT; pacjentka była palaczką i nie zgłosiła nadużywania alkoholu. Dane te sugerują diagnozę PCT potencjalnie wywołaną przewlekłym zakażeniem HCV. Pomimo ograniczenia ekspozycji na słońce, stosowania odpowiedniej ochrony przed promieniowaniem ultrafioletowym i przerwania leczenia estrogenem nie zaobserwowano remisji klinicznej. W listopadzie 2015 r. pacjentka zaczęła stosować niską dawkę chlorochiny (125 mg dwa razy w tygodniu) bez poprawy klinicznej wykazanej przez utrzymywanie się zmian skórnych i wysoki poziom uroporfiryny. Dobrze znany związek przewlekłego zakażenia HCV i rozwoju PCT jako manifestacji pozawątrobowej u wcześniej nieleczonych pacjentów pozwolił rozpocząć leczenie eradykacyjne, pomimo sztynności F0, zgodnie z obowiązującymi przepisami krajowymi dotyczącymi bezpośrednio działającego środka przeciwwirusowego (DAA).</p> <p>W lutym 2016 r. pacjentka rozpoczęła stosowanie sofosbuwiru/ledipaswiru bez rybawiryny; HCV-RNA wynosił 1,5%, 106 IU/ml na początku i stał się niewykrywalny w 3 dniu leczenia. SVR utrzymywał się pomimo obecności RAS na początku. Zarówno objawy skórne, jak i analiza moczu wykazały równoczesną poprawę. Pod koniec leczenia wycofano chlorochinę. Podczas ostatniej wizyty, 48 tygodni po niewykrywalności HCV, pacjent nie wykazał żadnych zmian skórnych. Poziomy porfiryny były najniższe od diagnozy, zbliżone do poziomu normalnego.</p> <p>Wprowadzenie DAA (bezpośrednio działający środek przeciwwirusowy) stanowi przełomowe osiągnięcie w leczeniu koinfekcji HIV/HCV. Obie infekcje negatywnie wpływają na wzajemny przebieg, podobnie jak choroby współistniejące. Eliminacja HCV może zatem dać dodatkowe korzyści u osobnika współzakażonego, tym bardziej, jeśli występują również powiązane choroby.</p> <p>Związek między HCV, a rozwojem sporadycznej postaci PCT jest dobrze znany; oprócz HCV, również HIV, nadużywanie alkoholu, stosowanie estrogenów, palenie, spożycie żelaza są uważane za czynniki ryzyka rozwoju porfirii. Jednak u niniejszego pacjenta przewlekłe zakażenie HCV wydawało się najważniejsze z punktu widzenia wyniku; ponadto identyfikacja podwójnego zakażenia</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>HCV zwiększa osobiwość przypadku. Wprowadzenie DAA w terapii wirusa HCV wydaje się lepiej poprawiać ustępowanie objawów PCT w stosunku do wcześniej stosowanych schematów opartych na interferonie/rybawirynie.</p> <p>DAA stosowane w leczeniu zakażenia HCV działają w sposób specyficzny dla genotypu; dlatego odpowiedź na wirusa HCV może się znacznie różnić w zależności od genotypów. Nawet w obecności wielu niekorzystnych markerów prognostycznych, np. kilka RAS w obu wirusach. Zaobserwowano, że mieszane zakażenie HCV może szybko reagować na silną terapię przeciwwirusową.</p> <p>Niniejszy pacjent to przypadek z jednoczesnym zakażeniem HIV/podwójnym HCV leczonym z powodu objawów pozawątrobowych z doskonałą odpowiedzią na leczenie DAA. Nasze doświadczenie podkreślają obiecującą rolę DAA w mieszanych zakażeniach HCV oraz w leczeniu skórnych manifestacji pozawątrobowych, takich jak PCT.</p> |
|--|--|

PCT – porfiria skórna późna (ang. porphyria cutanea tarda). SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus).

### 3.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

Przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania:

- Chlorochiny we wskazaniu: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.02.2020 r. w bazie medycznej Medline (przez PubMed), Embase (Elsevier B.V.) i Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 26.01.2017 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.1.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Interwencje, populacja:** Chlorochina, pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku w analizowanych populacjach pacjentów.

**Typ badań:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy), w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych do analizy włączane byłyby dowody naukowe pochodzące z niższego poziomu.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

#### 3.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dowodów wtórnych, w związku z tym do analizy włączono jedno badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia do przeglądu:

- o *Raquel Benedita 2019* – RCT dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa chlorochiny (CQ) w zapobieganiu nawrotowi autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH) u pacjentów z histologiczną remisją choroby po odstawieniu immunosupresji; celem dodatkowym jest analiza profilu pacjenta, u którego stosowanie CQ może być bardziej korzystne.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje z odnalezionego badania.

#### 3.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka oraz wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie   | Metodyka   | Populacja   | Wyniki/wnioski   |
|---|--|---|--|
| <p><b>Raquel Benedita 2019</b><br/> <b>Źródło finansowania</b><br/>           Zadeklarowano brak konfliktów interesów autorów</p> | <p>Badanie eksperymentalne, jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, w układzie grup równoległych.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa CQ w zapobieganiu nawrotowi AIH u pacjentów z histologiczną remisją choroby po odstawieniu immunosupresji; analiza profilu</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u><br/>           Pacjenci w wieku od 18 do 70 lat z prawdopodobnym / definitywnym rozpoznaniem AIH zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Autoimmunologicznej Zapalenia Wątroby (IAIHG), którzy mieli remisję biochemiczną i histologiczną po terapii immunosupresyjnej.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> | <p><u>Skuteczność</u><br/>           Pacjenci w grupie CQ częściej kończyli badanie (38,7% vs. 13,3%) i przyjmowali leki przez dłuższy okres (<math>616 \pm 484,8</math> vs. <math>386 \pm 377,4</math> dni) w porównaniu do pacjentów w grupie placebo. Średni poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) w momencie nawrotu wynosił <math>271,1 \pm 301,5</math> U/L (wartość referencyjna <math>&lt;31</math> U/L). U pacjentów, u których nastąpił nawrót, wznowiono leczenie immunosupresyjne bez klinicznych lub laboratoryjnych objawów zaburzeń czynności wątroby.</p> |

| Badanie | Metodyka   | Populacja  | Wyniki/wnioski  |
|---------|--|--|---|
|         | <p>pacjenta, u którego stosowanie CQ może być bardziej korzystne.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>difosforan chlorochiny (250 mg/d)</li> </ul> <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo (lek B)</li> </ul> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali początkowe leczenie azatiopryną i prednizonem, odpowiednio w dawkach 50 mg/dzień i 30 mg/dzień. W celu utrzymania odpowiedniego poziomów aminotransferaz, modyfikowano dawki ww. leków.</p> <p>W pierwszym miesiącu, oprócz leczenia immunosupresyjnego (azatiopryna i prednizon), który indukował remisję histologiczną, pacjenci otrzymali CQ lub placebo. Podczas drugiego miesiąca leczenie azatiopryną zostało przerwane, prednizon stosowano w dawce podtrzymującej 2,5 mg co tydzień. Następnie pacjenci pozostali wyłącznie na CQ lub placebo.</p> <p>Okres dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>do 36 mies. (zgodnie z protokołem)</li> <li>okres obserwacji wyniósł co najmniej 1 rok po zakończeniu protokołu.</li> </ul> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>utrzymanie odpowiedzi biochemicznej po odstawieniu immunosupresji, którą zdefiniowano jako poziom aminotransferazy w normalnym zakresie odniesienia.</li> </ul> <p>Nawrót AIH zdefiniowano jako podwyższenie poziomów aminotransferazy powyżej dwukrotności normalnej górnej wartości referencyjnej w co najmniej dwóch różnych pomiarach wykonanych w odstępie 15 dni, podczas których enzymy wątrobowe nie miały tendencji do opadania lub stabilizacji.</p> <p>Rutynowe badania krwi i ocena kliniczna były przeprowadzane co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy badania, co 2 miesiące lub wcześniej, jeśli to konieczne, do końca pierwszego roku i co 3 miesiące do końca badania.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ustalenie, czy istnieje konkretna grupa pacjentów, która skorzystałaby najbardziej na przyjmowaniu CQ,</li> <li>ocena profilu bezpieczeństwa leku.</li> </ul> | <p>Kryteriami wykluczającymi były nakładające się zespoły z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych i pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, niewyrównaną marskością wątroby (obecność wodobrzusza, encefalopatia wątrobowa, spontanicznym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej, ostrym krwawieniem z żyłaków lub klasyfikacja Child-Turcotte-Pugh B i C), uprzednie włączenie do badania oceniającego leki przeciwmalarycznymi, ciążą.</p> <p><u>Populacja:</u><br/>N=62</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CQ 250 mg/d (n = 31)</li> <li>placebo (n = 31)</li> </ul> <p>Mediana wieku w momencie rozpoznania AIH wyniosła 26,86 (2,7-63,4) lat.</p> | <p>Czynnikami związanymi z wyższym ryzykiem nawrotu AIH były: seropozytywność anty-SLA/LP (przeciwciała przeciw rozpuszczalnemu antygenom wątroby/trzustki), randomizacja do grupy placebo i profil HLA-DR3.</p> <p>Przeżycie bez nawrotów było istotnie statystycznie niższe w grupie placebo w porównaniu z grupą CQ (grupa CQ 59,3% [43,1% -81,6%]) w porównaniu z grupą placebo (19,9% [7,9% -50,2%]); [HR= 2,4 (95%CI: 1,05-5,5; p = 0,039)] oraz u pacjentów z seropozytywnością anty-SLA/LP [HR= 5,4 (95%CI: 1,91-15,3; p = 0,002)]. Po wycofaniu CQ / placebo pod koniec badania po 3 latach u 5 z 12 pacjentów (41,6%) w grupie CQ odnotowano nawrót w porównaniu z żadnym z 4 pacjentów w grupie placebo.</p> <p>Przeżycie wolne od nawrotów w 6 miesiącu po zakończeniu badania wyniosło 60% w grupie CQ i 100% w grupie placebo (p = 0,03), ponieważ u żadnego pacjenta w grupie placebo, który zachował remisję biochemiczną podczas 3-letniej obserwacji nie nastąpił nawrót pod koniec badania.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>W grupie CQ 54,8% miało działania niepożądane, a 19,3% przerwało schemat leczenia.</p> <p>Nie stwierdzono działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Większość działań niepożądanych w grupie CQ miała charakter dermatologiczny i obejmowała świąd (5 pacjentów), ciemnienie skóry (3 pacjentów), sporadycznie świąd i zmiany grudkowe (1 pacjent) oraz zmiany skórne podobne do pelagry (1 pacjent). Wycofanie leków było konieczne tylko w jednym przypadku; pozostałe objawy kontrolowano za pomocą leków przeciwhistaminowych, nawilżenia skóry i uzupełnieniem witaminy B3.</p> <p>Najpoważniejsze działania niepożądane to drgawki (1 pacjent), pogorszenie czynności nerek (1 pacjent) i neuropatia obwodowa (2 pacjentów).</p> <p>Pomimo poprawy związanej z odstawieniem leków, nie było podejrzenia, że te zdarzenia niepożądane były związane z leczeniem. Zgodnie z „algorytmem Naranjo” żaden z efektów ubocznych nie został sklasyfikowany jako określony w odniesieniu do leku. Napad drgawkowy został sklasyfikowany jako możliwy (choć pacjent zgłaszał nieregularne stosowanie leków przeciwdrgawkowych), upośledzona czynność nerek jako prawdopodobna (pacjent miał rozpoznanie zespołu Gitelmana), a dwa przypadki neuropatii były prawdopodobne i możliwe (1 pacjent miał diagnozę zespołu cieśni nadgarstka).</p> <p>U dwóch pacjentów, 1 w grupie CQ (po 19 miesiącach) i 1 w grupie placebo (po 24 miesiącach) podejrzewano gromadzenie się CQ w płamce podczas oceny okulistycznej. Pomimo, że u żadnego z tych pacjentów nie doszło do utraty wzroku, a podejrzenia nie potwierdzono w trakcie obserwacji, w obu przypadkach podawanie leku zostało przerwane.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu</u></p> <p>CQ bezpiecznie zmniejszył ryzyko nawrotu AIH, ale nie było możliwe zdefiniowanie podgrupy, która uzyskała większe korzyści z zastosowania CQ, prawdopodobnie ze względu na wielkość próby.</p> |

AIH – autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ang. autoimmune hepatitis); CQ – difosforan chlorochiny (ang. chloroquine diphosphate); HLA – ludzki antygen leukocytowy (ang. human leukocyte antigen)

### 3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych dokonano aktualizacji przeszukiwania stron instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, przedstawionego w poprzednim raporcie Agencji dot. omawianego problemu decyzyjnego (Nr: BOR.434.1.2017). 06 lutego 2020 roku przeszukano strony: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl>), European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>) oraz Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>). Dodatkowo przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa z ChPL Arechin (jedyne refundowany produkt leczniczy zawierający chlorochinę).

#### **EMA/URPL/FDA**

Nie odnaleziono komunikatów nt. bezpieczeństwa stosowania chlorochiny.

#### **ChPL Arechin**

Działania niepożądane chlorochiny opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 6. Działania niepożądane wg ChPL Arechin**

| <b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>            |   |
|--|---|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                | Częstość nieznana: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, hamowanie czynności szpiku kostnego, hemoliza u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6 fosforanowej  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                | Częstość nieznana: nadwrażliwość na światło, reakcje alergiczne i anafilaktyczne, w tym pokrzywka lub swędząca wysypka, obrzęk naczyń ruchomych, trudności w oddychaniu   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                       | Częstość nieznana: drgawki, napady padaczkowe, psychozy, lęk, bóle głowy, pobudzenie psychoruchowe, myśli samobójcze, przypadki manii   |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                    | Częstość nieznana: dotyczące ciała rzęskowego (zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie - objawy zależne od dawki, przemijają po zakończeniu leczenia), dotyczące rogówki [obrzęk, punkcikowate lub liniowe zmętnienia, zmniejszenie wrażliwości na bodźce, złogi w rogówce, nieostre widzenie, halo (poświata) 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 |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                        | Częstość nieznana: głuchota (typu nerwowego), niedosłuch u pacjentów z uprzednio istniejącymi uszkodzeniami narządu słuchu, szumy uszne   |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                  | Rzadko: kardiomiopatia<br>Częstość nieznana: spadki ciśnienia, zmiany w elektrokardiogramie pod postacią poszerzenia zespołu QRS i zmian załamka T  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        | Częstość nieznana: zaburzenia żołądka i jelit, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, kolki  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              | Rzadko: zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenia w testach czynnościowych wątroby  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>               | Częstość nieznana: hipoglikemia   |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              | Częstość nieznana: siwienie, łysienie, świąd, pokrzywka, wysypka, przebarwienia skóry, błon śluzowych, paznokci, skórne reakcje alergiczne, zmiany typu liszaja płaskiego, rzut tłuszczycy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej</b> | Częstość nieznana: neuromiopatia, miopatia  |

## 4. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

- Bruzzone 2017** Bruzzone B. Resolution of porphyria cutanea tarda in HIV and mixed HCV coinfection after direct-acting antiviral (DAA) therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017;72(10):2955-8.
- MacGillivray 2018** MacGillivray ME, Salopek TG. Porphyria Cutanea Tarda Presenting with Scleroderma, Ichthyosis, Alopecia, and Vitiligo. *Case Reports in Dermatology* 2018 May;10(2):115-21.
- Monzon 2019** Monzon T, Parodis Y, Valga F, Henriquez F, Anton PG. Use HFR-supra for porphyria cutanea tarda treatment in hemodialysis patient. *Nefrologia* 2019 March;39(2):216-8.
- Raquel Benedita 2019** Raquel Benedita TD, Augusto DM, Teofilo de Moraes FL et al. Chloroquine Is Effective for Maintenance of Remission in Autoimmune Hepatitis: Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *Hepatology* 2019 January;3(1):116-28.
- Salameh 2018** Salameh H. Relapse of porphyria cutanea tarda after treatment with phlebotomy or 4-aminoquinoline antimalarial: A Meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2018 December ; 179(6): 1351-1357.

### Rekomendacje kliniczne

- EDF 2018** European Dermatology Forum. S1-Guideline on the Diagnosis and Treatment of Sclerosing Diseases of the Skin. Developed by the Guideline Subcommittee "Scleroderma-Morphea" of the European Dermatology Forum. Expiry date: 10/2019. Revised version / published online March 30, 2018. [https://www.edf.one/dam/jcr:2ff4e48f-50a0-4e2a-a093-34d1ef269635/KORR-ACO-171010\\_EDF-guidelines-sclerosing-diseases-of-the-skin.pdf](https://www.edf.one/dam/jcr:2ff4e48f-50a0-4e2a-a093-34d1ef269635/KORR-ACO-171010_EDF-guidelines-sclerosing-diseases-of-the-skin.pdf) [dostęp: 06.02.2020 r.]
- EDF 2018a** European Dermatology Forum. EDF S1 Guidelines on the management of Lichen Planus. Developed by the Guideline Subcommittee "Lichen planus" of the European Dermatology Forum. Expiry date: 03/2022. [https://www.edf.one/dam/jcr:263c4016-0be7-4b2c-bddd-1c65e9633965/EDF\\_Guidelines\\_Lichen\\_planus\\_final.pdf](https://www.edf.one/dam/jcr:263c4016-0be7-4b2c-bddd-1c65e9633965/EDF_Guidelines_Lichen_planus_final.pdf) [dostęp: 06.02.2020 r.]
- ISG-EHCV 2017** Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A, Desbois AC, Comarmond C, Gagnani L, Casato M, Lamprecht P, Mangia A, Tzioufas AG, Younossi ZM, Cacoub P; ISG-EHCV. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Reviews*. 2017 May;16(5):523-541.

### Pozostałe publikacje

- BOR.434.1.2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Taryfikacji. Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji. Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nr: BOR.434.1.2017. Data ukończenia: marzec 2017. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/039/RPT/BOR-434-1\\_CHLOROQUINUM\\_off\\_label\\_100317.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/039/RPT/BOR-434-1_CHLOROQUINUM_off_label_100317.pdf) [dostęp:06.02.2020 r.]
- ChPL Arechin** Charakterystyka Produktu leczniczego Arechin. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 maja 2014 r.



## 5. Załączniki

### 5.1. Strategia wyszukiwania publikacji – porfirie skórna późna

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2020)**

| Search | Query  | Items found |
|--------|--|-------------|
| #31    | Search (((Porphyria Cutanea Tarda[Title/Abstract] OR "Porphyria Cutanea Tarda"[Mesh])) AND (((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh])) Filters: Publication date from 2017/01/19 | 4           |
| #30    | Search (((Porphyria Cutanea Tarda[Title/Abstract] OR "Porphyria Cutanea Tarda"[Mesh])) AND (((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh]))   | 169         |
| #29    | Search (Porphyria Cutanea Tarda[Title/Abstract] OR "Porphyria Cutanea Tarda"[Mesh])  | 2204        |
| #28    | Search Porphyria Cutanea Tarda[Title/Abstract]   | 2021        |
| #27    | Search "Porphyria Cutanea Tarda"[Mesh]   | 957         |
| #24    | Search (((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh]))   | 23871       |

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Elsevier B.V.) (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2020)**

| #▲ | Searches   | Results |
|----|--|---------|
| 1  | exp chloroquine/   | 28228   |
| 2  | (Chloroquine or Chlorochin or Chingamin or Khingamin or Nivaquine or Chloroquine Sulfate or Sulfate, Chloroquine or Chloroquine Sulphate or Sulphate, Chloroquine or Aralen or Arequin or Arechin).ab,kw,ti. | 17009   |
| 3  | 1 or 2   | 31042   |
| 4  | exp porphyria cutanea tarda/   | 2022    |
| 5  | Porphyria Cutanea Tarda.ab,kw,ti.  | 1532    |
| 6  | 4 or 5   | 2235    |
| 7  | 3 and 6  | 248     |
| 8  | limit 7 to yr="2017"   | 7       |

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2020)**

| ID | Search   | Hits |
|----|--|------|
| #1 | MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees   | 966  |
| #2 | (Chloroquine or Chlorochin or Chingamin or Khingamin or Nivaquine or Chloroquine Sulfate or Sulfate, Chloroquine or Chloroquine Sulphate or Sulphate, Chloroquine or Aralen or Arequin or Arechin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1448 |
| #3 | #1 or #2   | 1728 |
| #4 | MeSH descriptor: [Porphyria Cutanea Tarda] explode all trees   | 3    |
| #5 | (Porphyria Cutanea Tarda):ti,ab,kw (Word variations have been searched)  | 18   |
| #6 | #4 or #5   | 18   |
| #7 | #3 and #6 with Publication Year from 2017 to present, in Trials  | 0    |

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2020)

| Search | Query   | Items found |
|--------|---|-------------|
| #36    | Search (((((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh])) AND (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) OR (((((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh])) AND (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))) Filter: Publication date from 2017/01/26 | 14          |
| #34    | Search (((((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh])) AND (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) OR (((((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh])) AND (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))) Filter: Publication date from 2017/01/26 | 26          |
| #35    | Search (((((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh])) AND (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")))) Filter: Publication date from 2017/01/26   | 62          |
| #33    | Search (((((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh])) AND (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))  | 428         |
| #32    | Search (((((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh])) AND (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))  | 22          |
| #31    | Search (((((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract]))) OR "Chloroquine"[Mesh])) AND (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])) AND (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type])))   | 17          |
| #30    | Search (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])) AND ((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])) OR (("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))))   | 3019007     |
| #29    | Search (((((((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))   | 167939      |



|     |   |        |
|-----|---|--------|
| #28 | Search (((((((systematic[Title] AND ((Review[Title/Abstract] OR "Review" [Publication Type]))))))))   | 122911 |
| #27 | Search (((((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract])))) OR "Chloroquine"[Mesh])) AND (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh]) | 2657   |
| #26 | Search (((Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])) OR "Autoimmune Diseases"[Mesh])  | 520716 |
| #25 | Search (Disease, Autoimmune[Title/Abstract] OR Diseases, Autoimmune[Title/Abstract] OR Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Autoimmune Diseases[Title/Abstract])   | 123021 |
| #24 | Search "Autoimmune Diseases"[Mesh]  | 468454 |
| #21 | Search (((Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract])))) OR "Chloroquine"[Mesh]   | 23871  |
| #20 | Search (Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechin[Title/Abstract])   | 17744  |
| #19 | Search "Chloroquine"[Mesh]  | 16623  |

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (Elsevier B.V.) (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2020)

| #▲ | Searches   | Results |
|----|--|---------|
| 1  | exp chloroquine/   | 28228   |
| 2  | (Chloroquine or Chlorochin or Chingamin or Khingamin or Nivaquine or Chloroquine Sulfate or Sulfate, Chloroquine or Chloroquine Sulphate or Sulphate, Chloroquine or Aralen or Arequin or Arechin).ab,kw,ti. | 17009   |
| 3  | 1 or 2   | 31042   |
| 4  | exp autoimmune disease/  | 506202  |
| 5  | (Disease, Autoimmune or Diseases, Autoimmune or Autoimmune Disease or Autoimmune Diseases).ab,kw,ti.   | 88360   |
| 6  | 4 or 5   | 533131  |
| 7  | 3 and 6  | 3525    |
| 8  | limit 7 to randomized controlled trial   | 100     |
| 9  | limit 7 to meta analysis   | 55      |
| 10 | limit 7 to "systematic review"   | 74      |
| 11 | 9 or 10  | 100     |
| 12 | limit 8 to yr="2017"   | 3       |
| 13 | limit 11 to yr="2017"  | 5       |

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 03.02.2020)

| ID | Search   | Hits  |
|----|--|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees   | 966   |
| #2 | (Chloroquine or Chlorochin or Chingamin or Khingamin or Nivaquine or Chloroquine Sulfate or Sulfate, Chloroquine or Chloroquine Sulphate or Sulphate, Chloroquine or Aralen or Arequin or Arechin):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1448  |
| #3 | #1 or #2   | 1728  |
| #4 | MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees   | 18146 |
| #5 | (Disease, Autoimmune or Diseases, Autoimmune or Autoimmune Disease or Autoimmune Diseases):ti,ab,kw (Word variations have been searched)   | 4224  |
| #6 | #4 or #5   | 21458 |
| #7 | #3 and #6 with Publication Year from 2017 to present, in Trials  | 25    |