Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych

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

Opracowanie nr: OT.422.1.1.2023
(Aneks do raportu nr: OT.4321.58.2019
BOR.434.1.2017)

Data ukończenia: 10 stycznia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia ... 4
2. Rekomendacje kliniczne ... 6
2.1. Porfiria skórna późna ... 6
2.2. Choroby autoimmunologiczne inne niż określone w ChPL ... 6
3. Wskazanie dowodów naukowych ... 9
3.1. Porfiria skórna późna ... 9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy ... 9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu ... 9
3.2. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ... 10
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 10
3.2.2. Opis badań włączonych do analizy ... 10
3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu ... 11
3.3. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe ... 11
3.4. Podsumowanie ... 12
4. Źródła ... 13
5. Załączniki ... 14
5.1. Wykaz leków zawierających chlorochinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania ... 14
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji ... 14
5.2.1. Porfiria skórna późna ... 14
5.2.2. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ... 15

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.58.2019 z dnia 7 lutego 2020 r. (będącego aktualizacją opracowania nr BOR.434.1.2017). Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 33/2020 z dnia 17 lutego 2020 r., w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnej chlorochina we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. porfiria skórna późna oraz choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Chlorochina była wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji w powyższym wskazaniach w 2012 r., 2013 r., 2014 r., 2015 r., 2017 r. oraz 2019 r., każdorazowo otrzymując pozytywną opinię Rady.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 33/2020 z dnia 17 lutego 2020 roku*	Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną chloroquinum we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL - porfiria skórna późna. Uzasadnienie Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chlorochiny w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL i porfirii skórnej późnej (PCT) potwierdzają zarówno badania naukowe, jak i wieloletnia praktyka kliniczna. Ostatni raz była oceniana przez Radę Przejrzystości w roku 2017 i Rada w uchwale nr 74/2017 z dnia 20 marca 2017 ponownie pozytywnie zaopiniowała dalszą refundację leku w ww. wskazaniach. Wcześniej chlorochina w ww. wskazaniach była już przedmiotem oceny Agencji: „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych" w 2015 r., „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych" 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 kilkukrotnie wydawała pozytywną opinię w zakresie finansowania chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej późnej oraz chorób autoimmunizacyjnych innych niż określonych ChPL. Od 2017 roku nie zmienił się stan wiedzy dotyczący zastosowania leku w ww. wskazaniach. Opublikowano jedynie 1 wytyczne ISG-EHCV w 2017 r, w których lek ten znalazł się w standardzie postępowania z chorymi na PCT oprócz unikania eskpozycji na światło czy flebotomii. W odniesieniu do chorób autoimmunizacyjnych innych niż określonych w ChPL opublikowano od 2017 roku 2 wytyczne praktyki klinicznej, w których lek ten jest jedną z opcji leczenia chorych z twardziną miejscową (po niepowodzeniu standardowej terapii lub przeciwskazaniami do niej- EDF 2018) i alternatywą do sterydoterapii liszaja płaskiego. Również metaanaliza z 2018 (Salameh H) wskazuje na kliniczną wartość tej terapii w PCT, porównywalną z flebotomią, chociaż autor wskazuje na celowość przeprowadzenia badania prospektywnego, celem jednoznacznego określenia nawrotów PCT po uzyskaniu klinicznej i biochemicznej remisji choroby (obecne szacunki w niejednorodnych badaniach to 5-17 na 100 osobolat).
Opinia Rady Przejrzystości nr 74/2017 z dnia 20 marca 2017 roku	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.: - choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, - porfiria skórna późna. Uzasadnienie: 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). Chlorochina w ww. wskazaniach była już przedmiotem oceny Agencji: „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych" w 2015 r., „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych" 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 kilkukrotnie wydawała pozytywną opinię w zakresie finansowania chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej późnej oraz chorób autoimmunizacyjnych innych niż określonych ChPL. 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. Lek wymaga monitorowania funkcji wątroby, ale stosowany w niskich dawkach może być uznany za bezpieczny i dlatego może być stosowany w lecznictwie ambulatoryjnym. Ważnym działaniem niepożądanym są również zmiany występujące w siatkówce, stąd też potrzeba monitoringu.
Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2015 z dnia 12 marca 2015 r.	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; porfiria skórna późna. Uzasadnienie: Rada Przejrzystości uważa, że praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadniają stosowania 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.
Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.	**Rada Przejrzystości uważa za zasadne** dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorochinę we wskazaniu porfiria skórna późna. 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.
Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	**Rada Przejrzystości uważa za zasadne** dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, 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. Uzasadnienie: 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.
Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r.	**Rada Przejrzystości uważa za zasadne** objęcie refundacją następujących technologii: m.in. chlorochina we wskazaniu porfiria skórna późna Uzasadnienie: Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadnia stosowanie tych leków.
Uchwała Rady Przejrzystości nr 199 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia opinii nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012	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. Uzasadnienie: Leki zawierające substancje czynne metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna 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 stosowana, 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.

* Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_7_52_200217_o_33_chloroquinum_off_label_cykl.pdf [dostęp: 21.12.2022 r.]

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

2.1. Porfiria skórna późna

W dniu 27.12.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w poprzednim opracowaniu AOTMiT OT.4321.58.2019 z 2020 roku dotyczącym oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych chlorochiny w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

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

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- porphyria, PCT, porphyria cutanea tarda, chloroquine;
- european/international/world;
- guideline/management/consensus/recommendation/wytyczne/zalecenia/rekomendacje.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych, niż zalecenia przedstawione w poprzednim raporcie nr OT.4321.58.2019. W wyniku przeprowadzonego wówczas wyszukiwania odnaleziony został jeden dokument wytycznych klinicznych, dotyczący postępowania terapeutycznego w zaburzeniach pozawątrobowych związanych z HCV, w których wskazano, iż standardem w przypadku PCT jest postępowanie zmniejszające zapasy żelaza w wątrobie obejmujące unikanie ekspozycji na światło, leki przeciwmalaryczne (chlorochina) i flebotomię (upuszczanie krwi).

2.2. Choroby autoimmunologiczne inne niż określone w ChPL

W dniach 27-28.12.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT nr OT.4321.58.2019 z 7 lutego 2020 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych) opublikowanych od lutego 2020 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących chorób autoimmunizacyjnych:

Nieswoiste Choroby Zapalne Jelit:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), http://www.ptg-e.org.pl/
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (PTGHiZD), http://www.ptghizd.pl/
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), https://www.ecco-ibd.eu/
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), http://www.espghan.org/
- United European Gastroenterology (UEG), https://www.ueg.eu/quality-of-care/guidelines/
- World Gastroenterology Organisation (WGO), http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines

Choroby wątroby i dróg żółciowych:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E), http://www.ptg-e.org.pl/
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, (ESPGHAN) http://www.espghan.org/
- European Association for the Study of the Liver (EASL), http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines

Choroby reumatyczne:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR), http://www.reumatologia.ptr.net.pl/, https://www.termedia.pl/Czasopismo/Reumatologia-18/Archiwum, https://www.termedia.pl/Czasopismo/Reumatologia_Suplement-48/Numer-1-2016
- The European League Against Rheumatism (EULAR), https://www.eular.org/index.cfm
- EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR), http://eustar.org/
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR), www.ilar.org

Choroby skóry (pęcherzyca, bielactwo)

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), http://www.ptderm.pl/
- European Dermatology Forum (EDF), https://www.euroderm.org/home
- European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), https://www.eadv.org/
- International League of Dermatological Societes (ILDS), https://ilds.org/

Choroby hematologiczne:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), http://www.pthit.pl/
- Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD), https://ptohd.pl/
- International Society of Hematology (ISH), https://www.ishworld.org/
- European Hematology Association (EHA), http://www.ehaweb.org
- The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), https://www.ebmt.org/

Choroby neurologiczne (w tym stwardnienie rozsiane):

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne https://ptneuro.pl/
- European Federation of Neurological Association (EFNA), https://www.efna.net/
- European Academy of Neurology (EAN), https://www.ean.org/
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIM) https://www.ectrims.eu/

Choroby tarczycy:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), http://www.ptendo.org.pl/
- European Society of Endocrinology (ESA), https://www.ese-hormones.org/focus-areas/thyroid/
- European Thyroid Associatiom (ETA), https://www.eurothyroid.com/guidelines/eta_guidelines.html

Cykrzyca typu 1:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), https://cukrzyca.info.pl/
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), https://www.easd.org/
- International Diabetes Federation (IDF), https://www.idf.org/

Do wszystkich jednostek chorobowych:

- Termedia, https://www.termedia.pl/
- Via Medica Czasopisma, https://journals.viamedica.pl/
- The European Federation of Immunological Societies (EFIS), https://www.efis.org/
- Wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej, z zastosowaniem słów kluczowych:
  - [nazwa jednostki chorobowej]
  - european/international/world
  - guideline/management/consensus/recommendation/wytyczne/zalecenia/rekomendacje

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono europejskie wytyczne EDF/EADV 2020 dotyczące postępowania terapeutycznego w leczeniu liszaja płaskiego oraz niemieckie wytyczne DGRh/DOG 2021 odnoszące się do bezpieczeństwa leków przeciwmalarycznych stosowanych w reumatologii[1]. W wytycznych EDF/EADV 2020 wskazano chlorochinę (CQ) jako alternatywną opcje terapeutyczną w stosunku do leczenia sterydami w liszaju płaskim paznokcia. W wytycznych DGRh/DOG 2021 zalecanym lekiem przeciwmalarycznym we wskazaniach reumatologicznych jest hydroksychlorochina (HCQ) o maksymalnej dawce 5 mg/kg m.c., z uwagi na znaczny wzrost ryzyka rozwoju retinopatii wraz ze wzrostem stosowanej dawki. W rekomendacji wskazano, że CQ należy podawać tylko w wyjątkowych przypadkach, z uwagi na potencjalne wyższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem HCQ. Istnieje znacznie więcej danych dot. HCQ, w szczególności na temat bezpieczeństwa, dlatego autorzy powstrzymują się od zalecania CQ w reumatologii.

W odnalezionych wytycznych dotyczących innych jednostek chorobowych nie odniesiono się do stosowania chlorochiny.

W wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w poprzednim raporcie nr OT.4321.58.2019 chlorochinę wskazano jako jedną z opcji leczenia pojedynczych ciężkich przypadków twardziny miejscowej z przeciwwskazaniami lub niepowodzeniem standardowej terapii (EDF 2018) oraz jako jedną z opcji alternatywnych dla leczenia sterydami liszaja paznokci (EDF 2018a). Aktualne wytyczne potwierdzają dotychczasowe stanowisko wykorzystania chlorochiny w leczeniu liszaja płaskiego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL Arechin

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EDF/EADV 2020 (Europa)	Wytyczne dotyczą leczenia liszaja płaskiego (LP, ang. lichen planus). Liszaj płaski paznokcia W wytycznych wskazano następujące metody leczenia jako terapię alternatywne dla leczenia sterydami: • alitretynoina (30 mg raz dziennie przez 3-6 mies.); • **fosforan chlorochiny** (250 mg dwa razy dziennie przez 10-30 tyg.); • cyklosporyna (3 mg/kg przez kilka miesięcy); • acytretyna; • takrolimus w postaci 0,1% maści dwa razy dziennie przez 6 mies.; • 5% fluorouracyl stosowany miejscowo; • biotyna 2,5 mg (dzieci) i 7,5-10 mg (dorośli) dziennie przez 6 mies.; • etanercept (25 mg s.c. dwa razy dziennie przez pierwsze 6 mies., następnie 50 mg s.c. raz w tyg.). *Siła zaleceń* *Zalecenia zostały oparte na konsensusie ekspertów uzyskanym za pomocą metody delfickiej.* *Kolejność zalecanych terapii jest zależna od poziomu konsensusu uwzględniającego preferowane przez ekspertów metody leczenia.*
DGRh/DOG 2021 (Niemcy)	Wytyczne dotyczące zarzadzania bezpieczeństwem terapii lekami przeciwmalarycznymi w reumatologii. Zalecenia (wybrane dot. farmakoterapii): 1. W leczeniu lekami przeciwmalarycznymi należy stosować hydroksychlorochinę (HCQ) i nie przekraczać dawki 5 mg/kg masy ciała na dobę (poziom rekomendacji B); 2. Pacjenci powinni przejść podstawowe badania okulistyczne w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii lekami przeciwmalarycznymi (poziom rekomendacji B); 3. Istniejąca wcześniej makulopatia, niewydolność nerek (GFR<60 ml/min), leczenie uzupełniające tamoksyfenem, dzienna dawka HCQ>5 mg/kg masy ciała lub **CQ** zamiast terapii HCQ są czynnikami ryzyka rozwoju retinopatii indukowanej przez leki przeciwmalaryczne (poziom rekomendacji B). Wybór leków przeciwmalarycznych i dawkowanie W reumatologii zaleca się HCQ w maksymalnej dawce 5 mg/kg m.c., ponieważ ryzyko rozwoju retinopatii znacznie wzrasta wraz z wyższymi dawkami. CQ należy podawać tylko w wyjątkowych przypadkach, gdyż istnieje wyraźnie wyższy odsetek retinopatii oraz sercowych i mięśniowych działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem HCQ. Istnieje przypuszczenie, że CQ może być bardziej toksyczna, ponieważ podawane dawki są relatywnie za wysokie. W związku z tym ustalony został bezpieczny limit dawki CQ – 2,3mg/kg m.c. dziennie, która wynika jedynie z ekstrapolacji danych farmakodynamicznych w porównaniu z toksycznymi dawkami hydroksychlorochiny. Nie jest również jasne, czy ta dawka miałaby jakikolwiek efekt terapeutyczny. Istnieje znacznie więcej danych dot. HCQ, w szczególności na temat bezpieczeństwa, dlatego autorzy powstrzymują się od zalecania CQ w reumatologii. *Poziom dowodów* *B – spójne badania poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacje z badań poziomu 1*

CQ – chlorochina, DGRh/DOG – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft; EDF/EADV – European Dermatology Forum European, Academy of Dermatology and Venerology; GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate); HCQ – hydroksychlorochina, LP – liszaj płaski (ang. linchen planus)

[1] Rekomendacje obejmują wskazanie szersze niż oceniane, jednak zostały uwzględnione z uwagi na odniesienie się do kwestii bezpieczeństwa leków przeciwmalarycznych.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Porfiria skórna późna

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających chlorochinę w leczeniu porfirii skórnej późnej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.12.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 03.02.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.58.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z porfirią skórną późną.

Interwencja: chlorochina.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: bez ograniczeń

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2.1 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono opis przypadku Adams 2020.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Adams 2020

Mężczyzna w wieku 51 lat został skierowany do dermatologa z powodu zapalenia skóry dłoni. Powierzchnia grzbietowa dłoni i palców miała nadżerki z bladoróżowymi płytkimi bliznami i prosakami sugerującymi późną porfirię skórną (PCT). Badania moczu i kału były typowe dla PCT. Pacjent codziennie spożywał alkohol i stwierdzono u niego podwyższone stężenie ferrytyny w surowicy, aminotransferazy asparaginianowej, i transaminazy alaninowej. Testy genetyczne w kierunku powszechnych wariantów genetycznych hemochromatozy (HFE C282Y i H63D) były prawidłowe. Przeprowadzono analizę sekwencjonowania nowej generacji przy użyciu 16-genowego panelu genetycznego w kierunku hiperferrytynemii i wykryto wariant genetyczny w białku morfogenetycznym kości 6 (BMP6, c.287T> C, p.Leu96Pro). Zmiany skórne uległy poprawie po zastosowaniu flebotomii. U pacjenta zastosowano upusty krwi 500 ml/tyg. przez 35 tygodni aż poziom ferrytyny osiągnął 27 µg/L, następnie stosowano leczenie podtrzymujące – flebotomia cztery razy w roku przez pięć lat. Pacjent przez krótki okres stosował chlorochinę. W wyniku leczenia zmiany skórne uległy poprawie, ale leczenie nie było dobrze tolerowane.

3.2. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających chlorochinę w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w CHPL. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.12.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 03.02.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.58.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL.

Interwencja: chlorochina.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy).

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategie wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2.2 do niniejszego opracowania.

3.2.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono dwa przeglądy systematyczne:

- Kavandi 2021 – przegląd systematyczny dotyczący skuteczności terapii stosowanych w leczeniu reumatyzmu palindromicznego;
- Schroeder 2022 – przegląd systematyczny dotyczący charakterystyki oraz oceny odpowiedzi na leczenie przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej.

Dodatkowo w ramach uzupełnienia informacji dot. bezpieczeństwa chlorochiny przedstawiono niespełniający kryteriów włączenia, obejmujący szerszą populację niż oceniana tj. pacjentów z toczniem, reumatoidalnym zapaleniem stawów, malarią i COVID-19, przegląd systematyczny z metaanalizą Edington 2021 dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków przeciwmalarycznych tj. chlorochiny lub hydroksychlorochiny (szczegóły: rozdz. 3.3).

Kavandi 2021

Przegląd systematyczny, którego celem była analiza skuteczności terapii stosowanych w reumatyzmie palindromicznym (ang. palindromic rheumatism, PR), charakteryzującym się samoustępującymi napadami zapalenia stawów i zapaleniem okołostawowym. Przegląd obejmował bazy Cochrane, PubMed, Science Direct, Scopus, ProQuest, Ebsco, Google Scholar, MEDLINE i EMBASE z datą odcięcia sierpień 2021 r. Badania, które zostały włączone spełniały następujące kryteria: (a) dorośli pacjenci w wieku 16 lat z PR; (b) stosujący leki, które zostały opracowane do leczenia zapalenia stawów oraz (c) obejmujące punkty końcowe pozwalające na ocenę skuteczności leczenia, w tym wskaźnik remisji i progresji do innych chorób. Dwadzieścia cztery badania spełniły kryteria włączenia. Z uwagi na niedostateczną liczbę badań oraz brak badań z grupą kontrolną, nie przeprowadzono metaanalizy, zamiast tego przedstawiono syntezę jakościową badań. Do oceny błędu systematycznego wykorzystano skalę QUIPS (ang. The Quality in Prognosis Studies).

Schroeder 2022

Przegląd systematyczny, którego celem było scharakteryzowanie klinicznych, demograficznych, mikroskopowych oraz immunologicznych cech przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej (ang. chronic ulcerative stomatitis, CUS) oraz ocena odpowiedzi na leczenie. Przegląd systematyczny literatury przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PRISMA. Wyszukiwanie przeprowadzono 31 lipca 2020 r. w bazach danych PubMed, Scopus, EMBASE, LILACS, Opengrey i Google Scholar. Do przeglądu włączano publikacje pełnotekstowe lub abstrakty opisujące co najmniej jeden przypadek z ostatecznym rozpoznaniem CUS. W sumie zidentyfikowano 696 rekordów i wybrano 25 badań opisujących 81 przypadków.

3.2.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Kavandi 2021

Leki przeciwmalaryczne (ang. antimalarial medications, AM) są najczęściej stosowanymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) w terapii reumatyzmu palindromicznego. W przeglądzie zidentyfikowano badania retrospektywne oceniające skuteczność CQ w PR. Zgodnie z wynikami badania Richardson i Zalin stosowanie chlorochiny w dawce 250 mg/d u trzech pacjentów z PR przez 18-36 miesięcy wiązało się z ustąpieniem ataków u każdego z nich (ryzyko błędu systematycznego: wysokie). W badaniu Yousef (N=51) (średni czas trwania obserwacji: 43,2 miesiąca) odnotowano, iż częstotliwość i czas trwania ataków zmniejszyły się odpowiednio u 77,5% i 63% pacjentów. Niemniej jednak u 22% leczonych chorych rozwinęło się trwałe zapalenie stawów, z czego najczęstszym był RZS. Odkładanie się złogów w rogówce raportowano u pięciu pacjentów (ryzyko błędu systematycznego: niskie).

Pozostałe badania odnosiły się do leków przeciwmalarycznych lub HCQ. W badaniu retrospektywnym Gonzalez-Lopez oceniono ryzyko rozwoju RZS lub innych autoimmunologicznych chorób tkanki łącznej (ang. connective tissue diseases, CTD) u pacjentów z PR, u których stosowano leki przeciwmalaryczne (HCQ 400 mg/d lub CQ 250 mg/d, N=62) w porównaniu do grupy chorych nieleczonych AM (N=51). Średni czas trwania leczenia AM wynosił 28 miesięcy. Choroby wtórne, w tym RZS, toczeń rumieniowaty układowy i inne autoimmunologiczne CTD wystąpiły u 32% pacjentów stosujących AM w porównaniu z 39% pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwmalarycznymi. Mediana czasu do rozwoju przewlekłego zapalenia stawów wynosiła 162 miesiące oraz 56 miesięcy odpowiednio u pacjentów w grupie leczonej i nieleczonej AM. Skutki uboczne leków przeciwmalarycznych zaobserwowano u 12 (10,6%) pacjentów, w tym objawy żołądkowo-jelitowe u 10, retinopatię u 6, objawy ze strony układu nerwowego u 3 i zmiany skórne u 2 pacjentów (ryzyko błędu systematycznego: niskie).

W opinii autorów przeglądu dowody pochodzące z dostępnych badań nie są wystarczające, aby stwierdzić, że DMARDs mogą zapobiec progresji PR do autoimmunologicznego CTD. Przeprowadzony przegląd systematyczny miał istotne ograniczenia. Po pierwsze, poziom dowodów był niski, po drugie, w odnalezionych badaniach stosowane były różne kryteria klasyfikacyjnych PR.

Schroeder 2022

Charakterystyka kliniczna i histopatologiczna CUS są zbliżone do cech liszaja płaskiego jamy ustnej. Większość pacjentów we włączonych badaniach przyjmowała leki przeciwmalaryczne. Chlorochina była stosowana u 19 pacjentów, natomiast 14 pacjentów było leczonych HCQ, w 2 przypadkach zastosowano skojarzenie HCQ z takrolimusem stosowanym miejscowo, a w 1 przypadku z prednizonem. Całkowitą i częściową remisję zmian zaobserwowano, u odpowiednio 14 i 3 pacjentów stosujących CQ. W 2 przypadkach leczenie chlorochiną nie przyniosło żadnego efektu. Okres obserwacji odnotowano w 29 przypadkach leczenia AM, z czego u większości trwał zaledwie kilka miesięcy. Około 66% pacjentów leczonych AM miało nawracające objawy, podczas gdy 34% uzyskało dobrą odpowiedź na leczenie. Nawroty leczono głównie z wykorzystaniem dwóch podejść tj. kombinacji CQ i prednizonu lub ponownego wprowadzenia HCQ. Oba podejścia dały dobre wyniki. Leczenie CQ z prednizonem w 11 przypadkach skutkowało remisją zmian, jednak po kilku miesiącach następowały ponowne nawroty. W dwóch przypadkach, zostały wyleczone przez podanie prednizonu i dapsonu, w jednym przypadku odpowiedź uzyskano po zastosowaniu 0,05% propionianu klobetazolu.

Oprócz leków przeciwmalarycznych, u chorych z CUS testowano kilka miejscowych i systemowych kortykosteroidów, a także niektóre antybiotyki i lek immunosupresyjny, stosowane samodzielnie lub w połączeniu z kortykosteroidami. Jednak u większości tj. 13 z 17 pacjentów, u których zastosowano ww. leczenie, nie stwierdzono istotnej poprawy klinicznej.

Ograniczeniem przeglądu jest niska częstotliwość badań raportujących skuteczność leczenia w dłuższym okresie obserwacji (29 przypadków), jak również zgłoszeń zdarzeń niepożądanych, co wykryto na podstawie oceny ryzyka błędu systematycznego. HCQ jest obecnie preferowany w stosunku do CQ, ponieważ ma lepszy profil bezpieczeństwa, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka retinopatii i miotoksyczności.

3.3. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe

W ramach uzupełnienia informacji dot. bezpieczeństwa chlorochiny w niniejszym opracowaniu przedstawiono przegląd systematyczny z metaanalizą Edington 2021 dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków przeciwmalarycznych tj. chlorochiny lub hydroksychlorochiny.

Edington 2021

Celem badania było oszacowanie współczynnika częstości występowania (ang. incidence rate ratio, IRR) zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE) u osób stosujących chlorochinę lub hydroksychlorochinę. Dokonano systematycznego przeglądu badań z randomizacją (RCT), korzystając z baz danych MEDLINE (2010-2020) i EMBASE (2010-2020), w których raportowano AE u osób stosujących chlorochinę lub hydroksychlorochinę podczas leczenia tocznia, reumatoidalnego zapalenia stawów, malarii i COVID-19. Analizę ograniczono do badań opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat. Jakość włączonych badań oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Risk-of-Bias, a odpowiednie dane zostały wyodrębnione za pomocą dostosowanego formularza, niezależnie przez dwóch autorów. IRR dla AE oszacowano za pomocą metaanalizy z wykorzystaniem modelu efektów losowych, a heterogeniczność oceniono za pomocą T^2 i I^2. Przeprowadzono analizę podgrup, a stronniczość publikacji oceniono wykorzystując analizę wykresu lejkowego (ang. funnel-plot).

Czterdzieści sześć badań RCT, obejmujących 23 132 pacjentów, spełniło kryteria włączenia do badania. Chlorochinę zastosowano w 32 badaniach, a hydroksychlorochinę w 14. Okres obserwacji wynosił od 14 do 730 dni. Nie odnotowano ani jednego zgonu związanego ze stosowaniem chlorochiny lub hydroksychlorochiny. Współczynnik częstości występowania (IRR) dla ogólnych zdarzeń niepożądanych (AE) podczas stosowania AM wyniósł 1,15 (95%CI: 1,01-1,31) w porównaniu do pacjentów niestosujących leków przeciwmalarycznych. U pacjentów z COVID-19 wykazano odpowiednio o 83% i 165% wyższe ryzyko wystąpienia odpowiednio ogólnych oraz żołądkowo-jelitowych AE w porównaniu z grupą kontrolną. Stosowanie leków przeciwmalarycznych wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dermatologicznych AE o 92% w badaniach dotyczących malarii i zmniejszonym o 65% w badaniach dotyczących tocznia. Nie stwierdzono istotnie wyższego ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych ani okulistycznych zdarzeń niepożądanych u osób stosujących leki przeciwmalaryczne.

W ramach analizy podgrup, nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w zakresie częstości występowania AE pomiędzy chlorochiną w porównaniu z hydroksychlorochiną (p=0,80) oraz różnicy w grupie stosującej sam lek przeciwmalaryczny względem grupy stosującej AM w połączeniu z innymi lekami (p=0,93). Wykazano statystycznie istotną różnicę (p=0,02) w zakresie zwiększonego IRR dla ogólnych AE u pacjentów stosujących wyższe niż zwykle dawki chlorochiny (>10 mg/kg/dobę) lub hydroksychlorochiny (>400 mg/dobę). Odnotowany IRR w grupie CQ wyniósł 1,86 (95%CI: 1,22-2,85) w porównaniu do IRR dla HCQ wynoszącego 1,08 (95%CI: 0,95-1,24).

3.4. **Podsumowanie**

W ramach przeprowadzonego przeglądu dla wskazania PCT odnaleziono jeden opis przypadku Adams 2020. W wyniku stosowania chlorochiny zmiany skórne uległy poprawie, ale leczenie nie było dobrze tolerowane. Stan pacjenta uległ trwałej poprawie po zastosowaniu flebotomii.

W przypadku pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL, odnaleziono przegląd systematyczny Kavadi 2021 dot. skuteczności leczenia reumatyzmu palindromicznego (PR) oraz przegląd systematyczny Schroeder 2022 dot. oceny odpowiedzi na leczenie przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej (CUS). U kilku pacjentów z PR leczonych CQ raportowano ustąpienie ataków, natomiast u większości osób badanych doszło do zmniejszenia ich częstotliwości oraz czasu ich trwania. W populacji z CUS u większości pacjentów odnotowano całkowitą i częściową remisję zmian po zastosowaniu chlorochiny. Głównym ograniczeniem ww. badań jest niski poziom dostępnych dowodów – w przeglądach uwzględniono badania retrospektywne i opisy przypadków, z uwagi na brak badań z grupą kontrolną. Należy jednak zaznaczyć, że leki przeciwmalaryczne były najczęściej stosowanymi terapiami w populacji pacjentów z PR oraz CUS włączonych do przeglądów.

Odnalezione dowody naukowe nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego raportu. Chlorochina jest stosowana w leczeniu porfirii skórnej późnej oraz w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż wskazania zarejestrowane. W poprzednich przeglądach Agencji (BOR.434.1.2017, OT.4321.58.2019) odnalezione dowody naukowe wskazywały na skuteczność chlorochiny w leczeniu PCT (przegląd systematyczny z metaanalizą, opisy przypadków) oraz w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby, w tym zmniejszenia ryzyka jego nawrotu (badanie RCT).

Dane dot. bezpieczeństwa były ograniczone. W przeglądzie Schroeder 2022 wskazano, że HCQ jest obecnie preferowany w stosunku do CQ, ponieważ ma lepszy profil bezpieczeństwa, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka retinopatii i miotoksyczności. W niniejszym raporcie w ramach uzupełnienia informacji dotyczących bezpieczeństwa chlorochiny przytoczono wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy Edington 2021, obejmującego szerszą populacje niż analizowana. Przeprowadzona analiza wskazała, że większość działań niepożądanych chlorochiny i hydroksychlorochiny była łagodna i nie odnotowano zgonu związanego z ich stosowaniem.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Adams 2020	Adams, Paul C., et al. "Porphyria cutanea tarda associated with elevated serum ferritin, iron overload, and a bone morphogenetic protein 6 genetic variant." *Canadian Liver Journal* 3.2 (2020): 232-234. https://scholar.google.pl/scholar?hl=pl&as_sdt=0%2C5&q=Porphyria+cutanea+tarda+associated+with+elevated+serum+ferritin%2C+iron++overload%2C+and+a+bone+morphogenetic+protein+6+genetic+variant&btnG= [dostęp: 03.01.2023 r.]
Kavadi 2021	Kavandi, Hadiseh, et al. "Treatment of palindromic rheumatism: A systematic review." International Journal of Clinical Practice 75.11 (2021): e14868. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijcp.14868?casa_token=mmbbLg0IliUAAAAA%3AhqhPpOLbhgE11VEdfeF9a9AfDfuLIaqlAiSbbPmIQv2-n1zBLZbtMPcgFRDjyhfW-dooh6eWsf-yfp9T [dostęp: 03.01.2023 r.]
Schroeder 2022	Schroeder, Franciane Maria Machado, et al. "Clinical and immunological features of chronic ulcerative stomatitis: A systematic review." Journal of Oral Pathology & Medicine (2022). https://scholar.google.pl/scholar?hl=pl&as_sdt=0%2C5&q=Clinical+and+immunological+features+of+chronic+ulcerative++stomatitis%3A+A+systematic+review&btnG= [dostęp: 03.01.2023 r.]
Rekomendacje kliniczne	
DGRh/DOG 2021	Fiehn, C., et al. "Safety management in treatment with antimalarials in rheumatology. Interdisciplinary recommendations on the basis of a systematic literature review." *Zeitschrift für Rheumatologie* 80.1 (2021): 1-9. https://link.springer.com/article/10.1007/s00393-020-00785-4 [dostęp: 03.01.2023 r.]
EDF/EADV 2020	Ioannides, D., et al. "European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 34.7 (2020): 1403-1414. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jdv.16464?casa_token=YgXWMZ7nUmoAAAAA:b894JHmuWanKMrad1cnhZM1mo-GwnJxAYj1rnT8Fn95Zpcel9p7sLCNIknkSyxQuG_HLdA48SyNmmFQp [dostęp: 03.01.2023 r.]
Pozostałe publikacje	
Edington 2021	Edington, Fernando Luiz Barros, Sandra Rocha Gadellha, and Mittermayer Barreto Santiago. "Safety of treatment with chloroquine and hydroxychloroquine: A ten-year systematic review and meta-analysis." *European journal of internal medicine* 88 (2021): 63-72. https://scholar.google.pl/scholar?hl=pl&as_sdt=0%2C5&q=Safety+of+treatment+with+chloroquine+and+hydroxychloroquine%3A+A+ten-year++systematic+review+and+meta-analysis+&btnG= [dostęp: 03.01.2023 r.]
Raport BOR.434.1.2017	Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych. 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 [dostęp:03.01.2023 r.]
Raport OT.4321.58.2019	Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: OT.4321.58.2019 (Aneks do raportu nr: BOR.434.1.2017). Data ukończenia: 7 luty 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.58.2019_chlorochinum_off_label.pdf [dostęp: 03.01.2023 r.]
ChPL Arechin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia 23 maja 2014 r. https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 03.01.2023 r.]

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających chlorochinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina								
Arechin, tabl., 250 mg	30 tabl.	05909991139582	14,20	14,91	19,39	19,39	30%	5,82

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. Porfiria skórna późna

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"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 "Arechin"[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[MeSH Terms]	29 583
#2	"Porphyria Cutanea Tarda"[Mesh]	1 002
#3	"porphyria cutanea tarda"[Title/Abstract]	2 091
#4	"Porphyria Cutanea Tarda"[MeSH Terms] OR "Porphyria Cutanea Tarda"[Title/Abstract]	2 275
#5	("Porphyria Cutanea Tarda"[MeSH Terms] OR "Porphyria Cutanea Tarda"[Title/Abstract]) 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 "Arechin"[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[MeSH Terms])	169
#6	(("Porphyria Cutanea Tarda"[MeSH Terms] OR "Porphyria Cutanea Tarda"[Title/Abstract]) 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 "Arechin"[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[MeSH Terms])) AND 2020/02/03:2022/12/31[Date - Publication]	2

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp chloroquine/	36 458
#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.	20 986
#3	1 or 2	40 018
#4	exp porphyria cutanea tarda/	2 157
#5	Porphyria Cutanea Tarda.ab,kw,ti.	1 624
#6	4 or 5	2 382
#7	3 and 6	260
#8	limit 7 to yr="2020"	7

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees	1 332
#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	1 677
#3	#1 or #2	2 221
#4	MeSH descriptor: [Porphyria Cutanea Tarda] explode all trees	3
#5	(Porphyria Cutanea Tarda):ti,ab,kw	14
#6	#4 or #5	14
#7	#3 and #6	4
#8	#8 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to Dec 2022	1

5.2.2. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"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 "Arechin"[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[MeSH Terms]	29 583
#2	"disease autoimmune"[Title/Abstract] OR "diseases autoimmune"[Title/Abstract] OR "autoimmune disease"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Diseases"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Diseases"[MeSH Terms]	567 670
#3	"metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]	252 256
#4	(("study*"[All Fields] OR "trial*"[All Fields] OR "trail*"[All Fields] OR "experiment*"[Title/Abstract]) AND ("controling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random*"[All Fields] OR "blind*"[All Fields] OR "mask*"[Title/Abstract])) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields]	4 022 820
#5	("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]	3 197 377
#6	"metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ((("study*"[All Fields] OR "trial*"[All Fields] OR "trail*"[All Fields] OR "experiment*"[Title/Abstract]) AND ("controling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random*"[All Fields] OR "blind*"[All Fields] OR "mask*"[Title/Abstract])) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields]) OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type])	6 948 198
#7	("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 "Arechin"[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[MeSH Terms]) AND ("disease autoimmune"[Title/Abstract] OR "diseases autoimmune"[Title/Abstract] OR "autoimmune disease"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Diseases"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Diseases"[MeSH Terms])	3 262

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	("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 "Arechin"[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[MeSH Terms]) AND ("disease autoimmune"[Title/Abstract] OR "diseases autoimmune"[Title/Abstract] OR "autoimmune disease"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Diseases"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Diseases"[MeSH Terms]) AND ("metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ((("study*"[All Fields] OR "trial*"[All Fields] OR "trail*"[All Fields] OR "experiment*"[Title/Abstract]) AND ("controling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random*"[All Fields] OR "blind*"[All Fields] OR "mask*"[Title/Abstract])) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields]) OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type]))	968
#9	("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 "Arechin"[Title/Abstract] OR "Chloroquine"[MeSH Terms]) AND ("disease autoimmune"[Title/Abstract] OR "diseases autoimmune"[Title/Abstract] OR "autoimmune disease"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Diseases"[Title/Abstract] OR "Autoimmune Diseases"[MeSH Terms]) AND ("metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ((("study*"[All Fields] OR "trial*"[All Fields] OR "trail*"[All Fields] OR "experiment*"[Title/Abstract]) AND ("controling"[All Fields] OR "controllability"[All Fields] OR "controllable"[All Fields] OR "controllably"[All Fields] OR "controller"[All Fields] OR "controller s"[All Fields] OR "controllers"[All Fields] OR "controlling"[All Fields] OR "controls"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "control"[All Fields] OR "control groups"[MeSH Terms] OR ("control"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "control groups"[All Fields] OR "random*"[All Fields] OR "blind*"[All Fields] OR "mask*"[Title/Abstract])) OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[All Fields]) OR (("systematic"[Title] AND "Review"[Title/Abstract]) OR "Review"[Publication Type])) AND 2020/02/03:2022/12/31[Date - Publication]	208

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp chloroquine/	36 458
#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.	20 986
#3	1 or 2	40 018
#4	exp autoimmune disease/	617 188
#5	(Disease, Autoimmune or Diseases, Autoimmune or Autoimmune Disease or Autoimmune Diseases).ab,kw,ti.	110 657
#6	4 or 5	651 356
#7	3 and 6	4 376
#8	limit 7 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	509
#9	limit 7 to (meta analysis or "systematic review")	189
#10	8 or 9	650
#11	limit 10 to yr="2020 - 2023"	125

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.12.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees	1 332
#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	1 677
#3	#1 or #2	2 221
#4	MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees	20 858
#5	(Disease, Autoimmune or Diseases, Autoimmune or Autoimmune Disease or Autoimmune Diseases):ti,ab,kw	4 782
#6	#4 or #5	24 568
#7	#3 and #6	270
#8	#3 and #6 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to Dec 2022, in Cochrane Reviews and Trials	51