



Rekomendacja nr 15/2013
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 4 lutego 2013 r.
w sprawie zasadności wydawania zgód
na refundację produktu leczniczego
Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg
we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty

Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy (łac. *lupus erythematosus systemicus*, ang. *systemic lupus erythematosus*, układowy toczeń rumieniowaty, dalej: toczeń).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości¹, w ocenie której dane dostępne z badań klinicznych wskazują, że Plaquenil jest aktualnie rekomendowaną opcją leczenia toczenia, zalecaną przez kompetentne organizacje i towarzystwa medyczne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty., w trybie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dotyczącego produktów leczniczych nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.

Wnioskowany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) i jest sprowadzany z zagranicy dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, bez konieczności uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne, Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271).

Problem zdrowotny

Toczeń rumieniowaty układowy jest autoimmunologiczną chorobą, w której, w wyniku systematycznej agresji układu odpornościowego, dochodzi do przewlekłego zapalenia i uszkodzenia skóry oraz wielu narządów wewnętrznych, przede wszystkim nerek. Mechanizm rozwoju choroby nie jest dobrze poznany. Przyjmuje się, że choroba ma tło wieloczynnikowe (genetyczne, środowiskowe, hormonalne, immunologiczne). Do objawów ogólnych choroby (obserwowanych u 50-100% chorych), należą: osłabienie, stany podgorączkowe lub gorączka, utrata masy ciała.



Przebieg tocznia jest zwykle zmienny, z okresami samoistnych remisji (rzadko pełnych) i zaostrzeń, które mogą być indukowane czynnikami środowiskowymi. W obrazie klinicznym dominuje zajęcie jednego z układów lub narządów.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi w oparciu o przeglądy systematyczne i opinie ekspertów (EULAR 2008), w leczeniu tocznia niemającego wyraźnych manifestacji narządowych zaobserwowano korzystne działanie leków przeciwmalarycznych oraz glikokortykosteroidów; przez krótkie okresy chorym nieobarczonym dodatkowym ryzykiem ich stosowania mogą być podawane niesteroidowe leki przeciwzapalne; przy braku odpowiedzi na leki przeciwmalaryczne i/lub glikokortykosteroidy albo niemożności zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów przy przewlekłym stosowaniu, należy rozważyć terapię lekami immunosupresyjnymi: azatiopryną, mykofenolanem mofetilem lub metotreksatem. W leczeniu wspomagającym wskazuje się na: środki fotoprotekcyjne, zmianę stylu życia (w tym: zaprzestanie palenia, kontrola wagi ciała), stosowanie innych leków (w tym: aspiryny, wapnia, witaminy D, bifosfonianów), podawanie estrogenów (po rozważeniu ryzyka)

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną zawartą w produkcie jest hydroxychloroquine, siarczan hydroksychlorochiny, posiadający kod ATC: P01BA02 (P – leki przeciwwrobaczne, insektycydy i repelenty, P01 – leki przeciwprotozoalne, P01B – antymalaryczne, P01BA – aminochinoliny), który należy do antymalarycznych środków o działaniu antyreumatycznym.

Mechanizm działania hydroksychlorochiny nie został w pełni poznany. Wykazano, że substancja hamuje aktywację receptorów TLR (ang. *Toll-like receptors*), tworzących jeden z głównych systemów wczesnego ostrzegania w układzie immunologicznym.

Zgodnie z uzyskanymi informacjami o wnioskach i zgodach na refundację Plaquenilu, w 2012 roku wydano 563 zgód na jego refundację oraz 752 zgody na sprowadzenie produktu. Nie otrzymano zestawienia dotyczącego kwoty wydanych zgód, ani informacji o udziale każdego spośród czterech ocenianych wskazań (w tym układowego tocznia rumieniowatego).

Zgodnie z informacjami pozyskanymi podczas oceny analitycznej w Agencji, produkt posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Stanach Zjednoczonych i- wśród krajów Unii Europejskiej – w Wielkiej Brytanii.

Plaquenil nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Rzeczypospolitej Polskiej, nie ma go we wspólnym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Efektywność kliniczna

Odnaleziono trzy przeglądy systematyczne odnoszące się do leczenia tocznia rumieniowatego układowego z zastosowaniem hydroksychlorochiny.

Zgodnie z wynikami badań klinicznych, lek m in. zmniejsza aktywność choroby, częstość zaostrzeń i , śmiertelność, ogranicza uszkodzenia narządów. Obserwowane działania niepożądane były rzadkie i zazwyczaj łagodne; nie stwierdzano przypadków kardiotoksyczności.

Bezpieczeństwo stosowania

U niektórych pacjentów stosujących hydroksychlorochinę zaobserwowano nieodwracalne uszkodzenie działania nerek. Przy terapii długotrwałej zalecane jest badanie wzroku (ostrości i pola widzenia, dna oka oraz badanie z użyciem lampy szczelinowej). Przy stwierdzeniu zaburzeń funkcjonowania nerek lub wzroku należy przerwać podawanie leku. Podawanie leku należy także zakończyć w razie stwierdzenia osłabienia mięśni (należy okresowo sprawdzać odruchy kolanowe).

Lek może być stosowany w czasie ciąży, jeśli w ocenie lekarza korzyść przekracza potencjalne ryzyko. Do możliwych reakcji niepożądanych należą: nerwowość, bóle i zawroty głowy, ataksja, zaburzenia widzenia, drżenie mięśni, retinopatia, łysienie, wyblakłość włosów, skazy krwi i inne.

Stosunek kosztów do efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wpływ na budżet płatnika

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

EULAR 2008, Wytyczne Europejskiej Ligi do Walki z chorobami Reumatycznymi (European League Against Rheumatism – EULAR). W leczeniu z chorych na toczeń rumieniowaty układowy, nie mającego wyraźnych manifestacji narządowych leki przeciwmalaryczne oraz glikokortykosteroidy wymienione są jako działające korzystnie i mogące być stosowane razem lub rozłącznie. Wytyczne wskazują również, że ciężarna chora na toczeń może zażywać prednizolon, azatioprinę, hydroksychlorochinę oraz (w niskich dawkach) aspirynę.

EULAR 2012 w zaleceniach odnoszących się do toczniowego zapalenia nerek wskazano hydroksychlorochinę w leczeniu wspomagającym, jako środek poprawiający wynik leczenia dzięki ograniczaniu zaostrzeń nerkowych i zakresu uszkodzeń nerek i naczyń. Również chorym na toczeń w przypadku nefropatii związanej z zespołem antyfosfolipidowym można podawać hydroksychlorochinę lub leczenie przeciwplatek/przeciwzakrzepowe. Zalecenia wskazują również, aby ciężarna chora na toczeń z toczniowym zapaleniem nerek kontynuowała lub wdrożyła leczenie hydroksychlorochiną.

ACR 2012, American College of Rheumatology. Zalecenia wskazują, aby wszyscy chorzy na toczniowe zapalenie nerek otrzymywali hydroksychlorochinę w ramach leczenia dodatkowego, chyba że mają wyraźne przeciwwskazania.

Dutch 2012, *guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis*. Wskazania te, dotyczące nerkowej postaci tocznia nie różnią się zasadniczo od współczesnych im wytycznych EULAR i ACR; w rekomendacjach podkreśla się rolę stosowania hydroksychlorochiny w takim ujęciu, jak w rekomendacjach ACR, zwracając uwagę na badania wykazujące zmniejszenie częstości zaostrzeń, schyłkowej niewydolności nerek i poprawę przeżycia.

Podstawa prawna rekomendacji

Rekomendacja nr 15/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochiny), tabletki 200 mg, we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty, została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 09.01.2013 r. (MZ-PLD-460-17184-4/AL/12), uzupełnionego pismem z dnia 24.01.2013 r. (MZ-PLD-460-17875-1/AL/13) oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 30/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty.
2. Raport Nr: AOTM-RK-0431-1/2013 Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) tabletki 200 mg, we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty (...). Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.

