



Rekomendacja nr 16/2013
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 4 lutego 2013 r.
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu
lecniczego Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg
we wskazaniu: twardzina układowa

Prezes Agencji rekomenduje uznanie za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniu: twardzina układowa.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości¹, w ocenie której brak jest przekonujących dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności klinicznej wnioskowanego produktu w leczeniu twardziny układowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniu: twardzina układowa, 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

Twardzina układowa to chorobą tkanki łącznej, którą charakteryzują zmiany zapalne drobnych naczyń oraz postępujące włóknienie skóry (czasami również niektórych narządów wewnętrznych). Choroba ma przypuszczalnie podłoże genetyczne, za czym przemawia rodzinne i etniczne grupowanie się zachorowań, wykrycie korelacji między występowaniem choroby a obecnością pewnych wariantów genów kodujących chemokiny, cytokiny i ich receptory i wariantów antygenów HLA klasy II. Na podłoże genetyczne nakładają się czynniki środowiskowe (np. ekspozycja na niektóre związki chemiczne). Nieznany mechanizm inicjujący doprowadza do zapoczątkowania zapalenia, które niszczy śródbłonek naczyń krwionośnych, czego późną konsekwencją jest zubożenie sieci drobnych naczyń krwionośnych i niewydolność neoangiogenezy.



Kolejnym etapem patogenezy jest nasilona produkcja i/lub wyrzut związków stymulujących fibroblasty do wzmocnienia syntezy kolagenu i innych białek macierzowych. Związki takie powstają m.in. w wyniku reakcji immunologicznych, są również obecne w płytkach krwi i komórkach śródbłonna. Efektem stymulacji fibroblastów skóry jest nasilone włóknienie.

W zależności od źródeł, zapadalność szacuje się na 4-14 os./mln rocznie lub 4-24 os./mln rocznie ze szczytem między 30 a 50 rokiem życia, zaś chorobowość na poziomie 50-300 os./mln, z odsetkiem kobiet do mężczyzn od 3:1 do nawet 14:1. Szacuje się, że w Polsce choruje ok. 10 tys. osób.

Wyróżnia się dwie kliniczne postaci choroby- postać ograniczoną twardziny układowej, ISSc (ang. *limited systemic sclerosis*); zespół, który charakteryzuje się: zwapnieniami w skórze, wczesnym pojawieniem się objawu Raynaud, dysfunkcją przetyku, stwardnieniem skóry palców rąk, teleangiektazje), częste jest nadciśnienie płucne oraz postać uogólnioną choroby- dSSc (ang. *diffuse systemic sclerosis*) – w której zmiany skórne są symetryczne, a obszar zajęty szybko się powiększa; zwykle znaczne są także zmiany dotyczące narządów wewnętrznych.

ISSc ma przebieg przewlekły, mało dynamiczny; najczęściej zajmuje przewód pokarmowy, rzadziej płuca (mogąc powodować nadciśnienie płucne); dSSc to cięższa i gwałtowniejsza postać choroby, w ciągu kilku lat osiąga szczyt rozwoju, zajmując znaczne obszary skóry oraz narządy wewnętrzne.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

W wytycznych EULAR 2009 brak jest rekomendacji podawania hydroksychlorochiny w leczeniu twardziny układowej, co może wynikać z jej małego znaczenia w terapii choroby lub braku należytych dowodów skuteczności substancji w leczeniu twardziny.

Wytyczne polskie zalecają stosowanie hydroksychlorochiny w sytuacjach, kiedy nastąpiło zajęcie narządów ruchu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną zawartą w produkcie jest hydroksychloroquine, siarczan hydroksychlorochiny, posiadający kod ATC: P01BA02 (P – leki przeciwbaczące, 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.

Efektywność kliniczna

Analiza odnalezionych rekomendacji i przeglądów systematycznych wykazała brak rekomendacji zastosowania hydroksychlorochiny w leczeniu twardziny układowej.

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

W europejskich rekomendacjach leczenia twardziny hydroksychlorochina nie jest wymieniana.

Wytyczne The European League Against Rheumatism (EULAR 2009) zostały oparte na przeglądzie systematycznym, którego podstawą była lista 26 istotnych pytań wyłonionych wieloetapowo metodą delfijską przez grono ekspertów spośród 304 zapytań wstępnie zgłoszonych przez wszystkie zaproszone do współpracy, jednak wśród tych pytań nie znalazły się kwestie dotyczące stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu twardziny. W związku z tym w wytycznych EULAR 2009 nie ma rekomendacji stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu twardziny układowej.

Brak rekomendacji podawania hydroksychlorochiny w leczeniu twardziny układowej może wynikać z jej małego znaczenia w terapii choroby lub braku należytych dowodów skuteczności substancji w leczeniu twardziny.

Wytyczne polskie PL 2012tw (Kowal-Bielecka O, Kuryliszyn-Moskal A: Twardzina układowa. Reumatologia 2012; 50, 2: 124–129) zalecają stosowanie hydroksychlorochiny w sytuacjach, w których nastąpiło zajęcie narządów ruchu (wapnica tkanek, osteoliza dystalnych odcinków płaców, miopatia, zapalenie mięśni i stawów). Nie podają jednak, jakie przesłanki za tym przemawiają (brak komentarzy, wyjaśnień i odsyłaczy literaturowych).

Podstawa prawna rekomendacji

Rekomendacja nr 16/2013 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxycloquine), tabletki 200 mg, we wskazaniu: twardzina układowa, 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 31/2013 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: twardzina układowa.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: twardzina układowa.
2. Raport Nr: AOTM-RK-0431-1/2013 Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) tabletki 200 mg, we wskazaniu: twardzina układowa(...). Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.