# Rekomendacja nr 18/2013
# 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: reumatoidalne zapalenie stawów

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

## Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości[1], w ocenie której brak jest przekonujących dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności klinicznej wnioskowanego produktu w leczeniu reumatoidalnego zapalenie stawów.

## Przedmiot wniosku

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

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, która charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy wyróżnia się RZS serologicznie dodatni lub ujemny.

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość 1,0%. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. W większości przypadków (55-65%) choroba rozwija się w ciągu kilku tygodniu, bez istotniejszych objawów; rzadziej (ok. 10-15% chorych) nagle, w ciągu kilku dni; u pozostałych (15-20 % osób) – w ciągu kilkunastu dni. RZS to choroba nieuleczalna, postępująca, w leczeniu której dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji i poprawy jakości życia.

## Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Na leczenie chorych z RZS składa się: farmakoterapia, rehabilitacja ruchowa oraz w wybranych przypadkach interwencja chirurgiczna. Terapia każdorazowo powinna być zindywidualizowana i uwzględniać stopień zaawansowania choroby, jej aktywność, obecność chorób towarzyszących, wcześniejsze leczenie oraz możliwości pacjenta i systemu ochrony zdrowia.

Podstawowymi lekami są leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD), wśród których wyróżnia się: klasyczne leki modyfikujące (DMARD, cDMARD)- wytwarzane technologiami syntetycznymi oraz biologiczne leki modyfikujące (bDMARD)- wytwarzane w drodze inżynierii genetycznej.

Pomocniczo podaje się leki przeciwzapalne z grupy NLPZ oraz krótko, w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z DMARD – glikokortykosteroidy.[2]

## Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną zawartą w produkcie jest hydroxychloroquine, siarczan hydroksychlorochiny, posiadający kod ATC: P01BA02 (P – leki przeciwrobaczne, 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

Stwierdzono, że stosowanie hydroksychlorochiny u pacjentów z RZS przynosi (istotną statystycznie) korzyść w porównaniu z placebo. Nie istnieją wysokiej jakości dowody, które porównywałyby monoterapię hydroksychlorochiną z monoterapią przy użyciu innych cDMARDs. Wyniki dostępnych badań sugerują, że terapia łączona z zastosowaniem metotreksatu + jeden lub dwa inne leki syntetyczne z grupy DMARD (w tym hydroksychlorochina), jest skuteczniejsza od monoterapii metotreksatem, szczególnie w zakresie łagodzenia bólu i poprawy funkcjonalności pacjenta.

## 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**

**ACR 2012**, Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (*American College of Rheumatology* – ACR)
Wczesny RZS: w przypadku niskiej aktywności choroby oraz w przypadku umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby przy braku negatywnych czynników prognostycznych, należy stosować syntetyczne DMARDs (hydroksychlorochinę, leflunomid, metotreksat, minocyklinę lub sulfazalazynę) w monoterapii. W przypadku umiarkowanej i wysokiej aktywności choroby przy występowaniu negatywnych czynników prognostycznych należy stosować DMARDs w kombinacji dwóch lub trzech leków (np. metotreksat + hydroksychlorochina; metotreksat + leflunomid; metotreksat + sulfasalazyna; sulfasalazyna + hydroksychlorochina lub metotreksat + hydroksychlorochina + sulfasalazyna).

RZS >6 miesięcy: jeśli po 3 miesiącach stosowania DMARDs w monoterapii stan pacjenta ulegnie pogorszeniu - niska aktywność choroby przy braku negatywnych czynników prognostycznych przejdzie w aktywność umiarkowaną bądź wysoką - należy do leczenia dołączyć metotreksat, hydroksychlorochinę lub leflunomid.

**BSR 2008,** Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (*The British Society for Rheumatology* – BSR)
W wytycznych BSR omówiono dziesięć substancji stosowanych w RZS – w tym hydroksychlorochinę obok auranofiny, azatiopryny, cyklosporyny, D-penicylaminy, leflunomidu, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, aurotiojabłczanu sodu i sulfasalazyny.

**CRA 2012,** Zgodnie z rekomendacjami Kanadyjskiego Stowarzyszenia Reumatologicznego (*Canadian Rheumatology Association* – CRA) spośród tradycyjnych DMARDs do najczęściej zapisywanych należą metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna i hydroksychlorochina. Hydroksychlorochina, sulfasalazyna i rytuksymab są rekomendowane u chorych z RZS w przypadku współwystępowania chłoniaków nieziarniczych z komórek B (u pacjentów z RZS przyjmujących metotreksat występuje zwiększone ryzyko zachorowania na chłoniaki/ryzyko nawrotu w porównaniu do ryzyka w populacji ogólnej). Inhibitory TNFalfa nie są zalecane. Podobnie w przypadku nowotworów skóry i guzów litych, gdzie inhibitory TNFalfa są niewskazane, zaleca się metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę lub hydroksychlorochinę.

**NICE 2009**, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w swojej ogólnokrajowej rekomendacji dotyczącej leczenia dorosłych chorych z RZS stwierdza, że konwencjonalnie stosowane są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby takie jak: metotreksat, sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid oraz sole złota. Substancje te mogą być pomocne w spowolnieniu procesu chorobowego, tym niemniej ich mechanizm działania w RZS jest w dalszym ciągu przedmiotem badań. Brak również jednoznacznego stanowiska odnośnie pożądanej kolejności podawania tych leków, a także ich stosowania w monoterapii bądź kombinacjach. Konieczne jest przeprowadzenie analiz ekonomicznych aby umożliwić podjęcie racjonalnych decyzji.

**TLAR 2011**, Rekomendacje Tureckiej Ligii Przeciw Reumatyzmowi (*Turkish League Against Rheumatism* – TLAR). Hydroksychlorochina wymieniana jest wśród leków stosowanych w leczeniu RZS. Niektóre z dostępnych badań klinicznych sugerują zbliżoną efektywność hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, penicylaminy oraz soli złota w RZS, podczas gdy metaanalizy porównawcze wskazują na wyższość sulfasalazyny.

**HKSR 2011**, Rekomendacje Hongkońskiego Stowarzyszenia Reumatologicznego (*Hong Kong Society of Rheumatology* - HKSR) podkreślają, że hydroksychlorochina ma w RZS zbliżoną skuteczność do metotreksatu i sulfasalazyny, przy bardzo dobrej tolerancji leku. Większą korzyść zdrowotną przynosi terapia kombinowana z zastosowaniem dwóch lub trzech leków w porównaniu z monoterapią.

## Podstawa prawna rekomendacji

Rekomendacja nr 18/2013 w sprawie zasadności wydania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów, 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-PLE-460-17875-1/AL/13) oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 33/2013 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: reumatoidalne zapalenie stawów.

**Piśmiennictwo**


1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.
2. Raport Nr: AOTM-RK-0431-1/2013 Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) tabletki 200 mg, we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów (…)**.** Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.