



Rekomendacja nr 141/2013

z dnia 14 października 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki po 200 mg, we wskazaniu: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki po 200 mg we wskazaniu: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za uzasadnione wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) w ocenianym wskazaniu.

Brak jest opublikowanych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo hydroksychlorochiny we wnioskowanych wskazaniach, jednak jedyne odnalezione opracowanie wskazuje hydroksychlorochinę jako jedną z opcji podczas leczenia zespołów nakładających się. Informacje odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania leków przeciwmalarycznych w chorobach reumatycznych wskazują na dobry profil bezpieczeństwa tej grupy leków, nawet u kobiet w ciąży. Produkt leczniczy jest z powodzeniem stosowany w polskiej praktyce klinicznej, mimo iż nie są dostępne wytyczne międzynarodowe dla stosowania hydroksychlorochiny we wnioskowanym wskazaniu.

Import docelowy Plaquenilu dotyczy bardzo małej grupy pacjentów i stanowi niewielkie obciążenie dla budżetu płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Plaquenil (hydroksychlorochina) nie jest zarejestrowany w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych, może być jednak sprowadzany z zagranicy, jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania



wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Problem zdrowotny

Niezmierznicowana choroba tkanki łącznej (ang. undifferentiated connective tissue disease, UCTD) jest zespołem objawów spotykanych w układowych chorobach tkanki łącznej, ale nie spełniających kryteriów diagnostycznych żadnej z nich przez okres dłuższy niż 3 lata. U wszystkich chorych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych. UCTD charakteryzuje się łagodnym przebiegiem, bez zajęcia narządów wewnętrznych. Najczęstszymi objawami są: ból stawów, zapalenie stawów, objaw Raynauda, zajęcie skóry i błon śluzowych oraz objawy zespołu Sjögrena.

Przyczyna choroby nie jest znana. Uważa się, że u osoby predysponowanej genetycznie czynniki zewnętrzne, takie jak wirusy, leki, toksyny, mogą wywołać reakcję autoimmunologiczną. U części chorych przebieg jest łagodny i następuje remisja, u innych chorobę udaje się kontrolować wieloletnim leczeniem immunosupresyjnym; czasem prowadzi do powikłań śmiertelnych.

Zapadalność u dzieci do 15. r.ż. ocenia się na ok. 0,1/100 000 osób na rok; u dorosłych nie jest znana. Zachorowania występują najczęściej ok. 10 r.ż. oraz w wieku 20-40 lat. Kobiety chorują 9-16 razy częściej niż mężczyźni.

W leczeniu stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, hydroksychlorochinę lub chlorochinę oraz małe dawki glikokortykosteroidów (GKS). Rokowanie jest pomyślne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Siarczan hydroksychlorochiny należy do środków antymalarycznych, którym przypisuje się również działanie antyreumatyczne.

Mechanizm działania hydroksychlorochiny nie jest w pełni jasny. Wykazano, że hamuje ona aktywację receptorów TLR. Receptory TLR (ang. *Toll-like receptors*) tworzą jeden z głównych systemów wczesnego ostrzegania w układzie immunologicznym. TLR rozpoznają między innymi wolne kwasy nukleinowe, które rzadko występują w takiej postaci w ustroju, chyba że pochodzą z patogenów lub rozpadających się komórek własnych. Błędna aktywacja TLR może spowodować inicjację odpowiedzi skierowanej przeciw niewłaściwym antygenom, w tym autoagresji.

Z nowszych badań wynika, że głównym mechanizmem immunomodulującego działania hydroksychlorochiny jest bezpośrednie wiązanie się tego słabo zasadowego związku do kwasów nukleinowych, kwaśnych z natury, i w konsekwencji hamowanie wiązania kwasów nukleinowych do TLR.

Plaquenil (w postaci tabletek powlekanych w dawce 200 mg) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych, a spośród krajów Unii Europejskiej m.in. w Wielkiej Brytanii, gdzie jest dopuszczony we wskazaniach:

- u dorosłych – RZS, krążkowym i układowym toczeniu rumieniowatym, chorobach dermatologicznych powodowanych lub nasilających się pod wpływem światła słonecznego;
- u dzieci – MIZS (w skojarzeniu z innymi terapiami), krążkowym i układowym toczeniu rumieniowatym.

W USA wskazania obejmują: leczenie supresyjne i leczenie ostrych ataków malarii z powodu zarażenia *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* oraz podatnych szczepów *P. falciparum*, RZS oraz krążkowy i układowy toczень rumieniowaty.

Alternatywne technologie medyczne

Za najwłaściwszy komparator dla hydroksychlorochiny (HCQ) - dotychczas refundowany w rozpatrywanym wskazaniu i który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię – należy uznać inny lek przeciwmalaryczny – chlorochinę (CQ), wypieraną przez hydroksychlorochinę ze względu na gorszy profil bezpieczeństwa. Arechin (chlorochina) jest obecnie refundowana jako lek dostępny w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz poza wskazaniami w „chorobach autoimmunizacyjnych; porfirii skórnej późnej”.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań pierwotnych, przeglądów systematycznych ani metaanaliz, które dotyczyłyby stosowania produktu leczniczego Plaquenil w nieodróżnianej chorobie tkanki łącznej. Zidentyfikowano jedynie jedno opracowanie (Laccarino 2013) stanowiące przegląd literatury, w którym hydroksychlorochina wymieniona jest jako jedna z opcji podczas leczenia zespołów nakładających się.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa stosowania hydroksychlorochiny (HCQ) w rozpatrywanym wskazaniu; odnaleziono natomiast informacje odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania leków przeciwmalarycznych w chorobach reumatycznych.

Wyniki odnalezionych badań sugerują, że stosowanie hydroksychlorochiny w czasie ciąży jest bezpieczne i uzasadnione (aby uniknąć zaostrzenia choroby). Dotąd odnotowano więcej niż 250 żywych urodzeń wśród kobiet z chorobami tkanki łącznej leczonych hydroksychlorochiną podczas całej ciąży. W badaniach nie zaobserwowano nieprawidłowości we wzroście płodu, w ocenie wizualnej lub deficytów słuchu. Ilość otrzymanej hydroksychlorochiny z mlekiem matki jest bardzo niska i może być uznana za nietoksyczną. Stwierdza się również, że aktualne dane sugerują brak toksyczności ocznej płodowej powodowanej stosowaniem leków przeciwmalarycznych podczas ciąży. Dalsze badania są uzasadnione, aby potwierdzić niskie ryzyko toksyczności ocznej u dzieci po prenatalnej ekspozycji na leki przeciwmalaryczne (Costedoat-Chalumeau 2003, Costedoat-Chalumeau 2005, Osadchy 2011).

Odnaleziono również informację o lepszym profilu bezpieczeństwa hydroksychlorochiny w stosunku do chlorochiny pod względem występowania zaburzeń przewodzenia serca, jednakże w dyskusji zwrócono uwagę na niewielką liczebność badanej próby i konieczność powtórzenia obserwacji na większej grupie pacjentów (Costedoat-Chalumeau 2007).

Rodzaj zastosowanego leczenia wykorzystującego leki przeciwmalaryczne u osób z chorobami reumatycznymi nie miał istotnie statystycznego wpływu na konieczność zaprzestania terapii (HCQ vs. CQ), natomiast niekorzystne działania okulistyczne występują istotnie statystycznie rzadziej w przypadku stosowania hydroksychlorochiny zamiast chlorochiny (Jover 2012).

Na podstawie dostępnych danych, częstość występowania potwierdzonej toksyczności na siatkówkę u pacjentów leczonych HCQ w dawce <6,5 mg/kg/dzień wynosi 0. Wśród pacjentów leczonych HCQ w dawce <6,5 mg/kg/dzień, u których funkcja nerek jest prawidłowa, rutynowe badanie oczu nie jest wskazane. U pacjentów, u których dzienna dawka przekracza 6,5 mg/kg lub którzy brali HCQ nieprzerwanie przez ponad 10 lat, coroczne badania przesiewowe mogą być właściwe. Dane w odniesieniu do różnych ważnych aspektów toksyczności ocznej hydroksychlorochiny są

ograniczone. Decyzja o odstawieniu leku musi być podjęta po uzgodnieniu z lekarzem prowadzącym pacjenta. Leczenie retinopatii spowodowanej hydroksychlorochiną nadal pozostaje wyzwaniem klinicznym (Levy 1997, Yam 2006).

Zgodnie z informacjami rejestracyjnymi amerykańskiej agencji FDA (*Food and Drug Administration*) produkt leczniczy Plaquenil (hydroksychlorochina) może być „przydatny” u pacjentów z RZS oraz układowym toczniem rumieniowatym, którzy nie odpowiedzieli satysfakcjonująco na leczenie z zastosowaniem leków charakteryzujących się łagodniejszymi efektami ubocznymi. U niektórych pacjentów stosujących hydroksychlorochinę zaobserwowano nieodwracalne uszkodzenie funkcjonowania nerek.

Ze stosowaniem hydroksychlorochiny może się również wiązać retinopatia, która zależy od wielkości stosowanej dawki. Jeśli terapia hydroksychlorochiną jest długotrwała zalecane jest co 3-miesięczne badanie wzroku (ostrości i pola widzenia, dna oka oraz badanie z użyciem lampy szczelinowej).

Do możliwych reakcji niepożądanych należą: nerwowość, bóle i zawroty głowy, ataksja, zaburzenia widzenia, drżenie mięśni, retinopatia, łysienie, wyblakłość włosów, skazy krwi i inne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z informacji otrzymanych od Ministra Zdrowia wynika, że w 2012 roku złożono 12 wniosków o zgodę na refundację, a MZ wydał 12 zgód na sprowadzenie z Francji produktu leczniczego Plaquenil w rozpatrywanym wskazaniu. W okresie od stycznia do sierpnia 2013 roku do MZ wpłynęło 6 wniosków o zgodę na refundację, natomiast MZ wydał 14 zgód na sprowadzenie z zagranicy Plaquenilu we wskazaniu: nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej. Na podstawie tych danych trudno jednoznacznie określić ilość osób stosujących analizowany lek (dane określają jedynie ilość wniosków/zgód, brak danych o ilości rozliczonych/zrealizowanych zgód, a także o ilości pacjentów).

Łączna kwota wydanych zgód na refundację w roku 2012 wynosiła odpowiednio: op. 30 tabl. – 270,15 - 455,55 PLN, op. 60 tabl. – 669,18 - 763,99 PLN, zaś w roku 2013 (styczeń – sierpień) odpowiednio: op. 30 tabl. – 136,44 PLN, op. 60 tabl. – 423,00 - 450,00 PLN.

W przekazanym przez Ministra Zdrowia zestawieniu brak jest wartości rozliczonych zgód, podano jedynie wartość, na którą zgody wydano, co nie jest odzwierciedleniem realnych wydatków poniesionych przez NFZ w zakresie finansowania Plaquenilu.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych dotyczących rozpatrywanego wskazania.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 22.08.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-53/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki po 200 mg we wskazaniu: nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 218/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) we wskazaniu: nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 218/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) we wskazaniu: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.
2. Raport Nr: AOTM-BP-431-1/2013. Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki po 200 mg, we wskazaniu: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.