



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

Rada uważa za zasadne wydawanie zgody na refundowanie leku 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

Brak jest przekonujących dowodów naukowych na skuteczność preparatu Plaquenil (hydroksychlorochina) we wskazaniu niezróżnicowana choroba tkanki łącznej. Lek nie jest rekomendowany i refundowany w żadnym z krajów UE w rozpatrywanym wskazaniu, ale jest on stosowany przez większość polskich specjalistów. Jest to interwencja tania.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody 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.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Za zgodą Ministra Zdrowia wykonano analizę skróconą, ograniczoną do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

Problem zdrowotny

Niezróżnicowana choroba tkanki łącznej (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. W leczeniu stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne,



hydroksychlorochinę lub chlorochinę oraz małe dawki glikokortykosteroidów. Rokowanie jest pomyślne.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Plaquenil (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbacze, insektycydy i repelenty, leki przeciwprotozoalne, antymalaryczne, aminochinoliny, kod ATC: P01BA02), zawiera substancję czynną siarczan hydroksychlorochiny. Hydroksychlorochina (HCQ) należy do środków antymalarycznych, którym przypisuje się również działanie antyreumatyczne. Mechanizmy tych działań nie zostały dotychczas w pełni poznane. Wykazano, że hamuje ona aktywację receptorów TLR. Receptory TLR (ang. Toll-like receptors) tworzą jeden z głównych systemów wczesnego ostrzeżenia w układzie immunologicznym.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi przez AOTM, Plaquenil (w postaci tabletek powlekanych w dawce 200 mg) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych (wskazania: 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 toczeń rumieniowaty), a spośród krajów Unii Europejskiej np. w Wielkiej Brytanii (wskazania: u dorosłych – RZS, krążkowy i układowy toczeń rumieniowaty, choroby dermatologiczne powodowane lub nasilające się pod wpływem światła słonecznego; u dzieci – młodzieńcze układowe zapalenie stawów (w skojarzeniu z innymi terapiami), krążkowy i układowy toczeń rumieniowaty).



Alternatywne technologie medyczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa stosowania hydroksychlorochiny 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 ocnej płodowej powodowanej stosowaniem leków przeciwmalarycznych podczas ciąży. Dalsze badania są uzasadnione, aby potwierdzić niskie ryzyko toksyczności ocnej 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 wynosiła 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):

- 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),
- jeśli zostaną stwierdzone jakiegokolwiek zaburzenia funkcjonowania nerek lub zaburzenia wzroku należy natychmiast zaprzestać podawania leku,
- należy również okresowo sprawdzać odruchy kolanowe, a w razie stwierdzenia osłabienia mięśni zakończyć podawanie leku,
- lek może być stosowany w czasie ciąży jeśli zdaniem 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.

Skuteczność praktyczna

Brak danych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Aktualnie produkt leczniczy Plaquenil nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Może być on 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. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku (na podstawie art. 39 ustawy o refundacji), jest on wówczas wydawany świadczeniobiorcy za opłatą ryczałtową za opakowanie jednostkowe. Dotychczas (dane z lat 2012 – 08.2013) w ramach importu docelowego Minister Zdrowia wydał 26 zgód (21 opakowań po 30 tabl., 29 opakowań po 60 tabl.) na refundację leku Plaquenil z Francji, na które przeznaczono ok. 406,59 – 591,99 PLN (op. 30 tabl.), 1092,18 – 1213,99 (op. 60 tabl.).

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących rozpatrywanego wskazania.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu skróconego AOTM-OT-431-35/2012, Plaquenil (hydroxychloroquine) tabletki á 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, październik 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Sanofi-Aventis Sp.z o.o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis Sp.z o.o