



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.1.2017

Data ukończenia: marzec 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czerwonym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AL	Pierwotna układowa amyloidoza łańcuchów lekkich, amyloidoza pierwotna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCT	Porfiria skórna późna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny	5
2.1.1. Porfiria skórna późna	5
2.1.2. Choroby autoimmunizacyjne	6
2.2. Technologia oceniania	8
2.2.1. Informacje podstawowe	8
2.2.2. Wskazania zarejestrowane	8
2.2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	8
2.3. Technologie alternatywne	11
2.3.1. Porfiria skórna późna	11
2.3.2. Choroby autoimmunizacyjne	11
2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
2.5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	14
3. Wskazanie dowodów naukowych	15
3.1. Chlorochina w porfirii skórnej późnej	15
3.1.1. Metodologia analizy klinicznej	15
3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	16
3.2. Chlorochina w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określonych w ChPL	17
3.2.1. Metodologia analizy klinicznej	17
3.2.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	18
3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	20
3.2.4. Opinie eksperckie	23
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	27
5. Kluczowe informacje i wnioski	30
6. Źródła	34
7. Załączniki	35
7.1. Poprzednie opracowania	35
7.2. Strategie wyszukiwania Agencji	35
7.3. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	35
7.4. Porfiria skórna późna	40
7.5. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	41

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-04-01
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancje czynne objęte zleceniem:

Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Chlorochina	- choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL - porfiria skórna późna

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających chlorochina – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją
Arechin, tabl., 250 mg, 30 tabl., 5909991139582	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; porfiria skórna późna

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Arechin, tabl., 250 mg, 30 tabl.	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., Polska

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej chlorochina w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL oraz w leczeniu porfirii skórnej późnej.

Dodatkowe informacje:

Chlorochina w ocenianym wskazaniu była już przedmiotem oceny Agencji, raporty nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, marzec 2015, AOTM-RK-434-1/2014, „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, styczeń 2014 r oraz AOTM-OT-434-36/2013, Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych, Warszawa, 14 listopada 2013 r. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich. Do opracowania analitycznego włączono 3 opinie eksperckie otrzymane w przedmiotowej sprawie.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorochina. Pismem z dnia 24 lutego 2017 r. otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie (pismo znak: DGL.036.11.2017 2017.9562.MB z 22.02.2017 r.).

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Porfiringa skórna późna

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Porfiringa skórna późna (PCT) jest chorobą metaboliczną spowodowaną niedoborem dekarboksylazy uroporfirynogenu III (Interna Szczeklika 2016).

Epidemiologia

Jest to najczęstsza postać porfirii w Europie i Ameryce Północnej, ale dokładna częstość jej występowania nie jest znana. PCT dotyczy 1 osoby na około 25 000 osób (European Prophyria Network, dostęp 7.03.2017). Porfirie bez względu na rodzaj występują w populacji ogólnej z częstością 0,5-10 / 100 000 pacjentów (EDF 2007).

Etiologia i patogeneza

PCT może być wynikiem zaburzeń dziedziczonych autosomalnie dominująco lub nabytych, wynikających z niedoboru dekarboksylazy uroporfirynogenu, co prowadzi do gromadzenia się uroporfiryny i porfiryny 7-karboksylowej. W hepatocytach gromadzi się w nadmiarze żelazo. Postać nabyta PCT ujawnia się w skutek nadużywania alkoholu, stosowania estrogenów (np. w postaci środków antykoncepcyjnych), preparatów żelaza, a także narażenia na toksyny (halogenowe pochodne węglowodorów aromatycznych) (Interna Szczeklika 2016).

Obraz kliniczny

Głównym objawem klinicznym jest nadwrażliwość skóry na światło, czego efektem jest pojawienie się na skórze pęcherzyków i pęcherzy wypełnionych płynem, zwłaszcza na twarzy, grzbietowej powierzchni rąk i stóp oraz na podudziach i przedramionach. Pojawiają się nadżerki, zmiany zanikowe, blizny (czasem ze zwapnieniami zmiany w twardzinie), przebarwienia skóry i nadmierne owłosienie. Może występować powiększenie wątroby (Szczeklika 2011).

Leczenie i cele leczenia

1. Unikanie czynników wyzwalających.
2. Upusty krwi w celu zmniejszenia nadmiernych zapasów żelaza w wątrobie i uzyskania remisji objawów. Zwykle wystarcza 5-6 zabiegów, co 1-2 tygodnie, jednorazowo upuszcza się 450 ml krwi. W razie ponownego wystąpienia objawów zabieg się powtarza.
3. W przypadku przeciwwskazań do upustów krwi (niedokrwistość) skuteczne jest leczenie siarczanem chlorochiny w małej dawce (100 mg / 2 x tydzień) (Interna Szczeklika 2016).

Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba może przebiegać bezobjawowo, w części przypadków bezobjawowemu przebiegowi towarzyszy porfiryria. U niektórych chorych z czasem rozwija się marskość wątroby spowodowana syderozą. Rokowanie jest dobre, gdy chory unika narażenia na czynniki wywołujące objawy.

(Interna Szczeklika 2015)

2.1.2. Choroby autoimmunizacyjne

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu (Gutkowski 2008).

Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu ludzkiego ciała, chociaż niektóre układy wydają się szczególnie podatne (np. gruczoły wydzielania wewnętrznego). Choroby autoimmunizacyjne były dzielone na zaburzenia narządowo-swoiste i układowe.

Choroby autoimmunizacyjne narządowo-swoiste - dotyczą zwykle pojedynczego narządu, a odpowiedź autoimmunologiczna jest skierowana przeciwko wielu antygenom w obrębie tego narządu (najczęściej jest to gruczoł endokryny). Obiektami antygenowymi reakcji autoimmunizacyjnych mogą być cząsteczki powierzchniowe żywych komórek (w szczególności receptory hormonów) lub cząstki wewnątrzkomórkowe, zwłaszcza enzymy wewnątrzkomórkowe.

Układowe choroby autoimmunizacyjne – zaburzenia układowe dotyczą wielu narządów i zwykle są związane z odpowiedzią autoimmunizacyjną przeciwko własnym cząsteczkom szeroko rozmieszczanym w obrębie całego organizmu, a w szczególności z cząsteczkami wewnątrzkomórkowymi zaangażowanymi w transkrypcję i translację kodu genetycznego.

Choroby autoimmunizacyjne dotyczą ok. 30% populacji. Uważa się, że wiele głównych przyczyn przewlekłej niepełnosprawności, dotyczących ludzi w wieku produkcyjnym, to choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. Należą do nich stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów i cukrzyca insulinozależna. Choroby autoimmunizacyjne rzadko występują w dzieciństwie z wyjątkiem cukrzycy insulinozależnej u dzieci.

Choroby autoimmunizacyjne częściej występują u kobiet, w niektórych przypadkach nawet ośmiokrotnie częściej. Wyjątkiem jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Obserwuje się tendencję wzrostową częstości występowania chorób autoimmunizacyjnych wraz ze wzrostem szerokości geograficznej i prawdopodobnie wraz ze wzrostem uprzemysłowienia.

Odpowiedzi autoimmunologiczne są bardzo podobne do odpowiedzi immunologicznych na obce antygeny. Oba rodzaje odpowiedzi są wywołane przez antygen, angażują te same rodzaje komórek i wywołują uszkodzenie tkanek w tych samych mechanizmach efektorowych. Jednak rozwój autoimmunizacji pociąga za sobą niewydolność prawidłowych mechanizmów regulacyjnych.

W wywoływaniu chorób autoimmunizacyjnych decydujące są interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi.

Sposoby leczenia chorób autoimmunizacyjnych są obecnie niesatysfakcjonujące. Dwie główne strategie polegają albo na supresji odpowiedzi immunologicznej, albo na zastąpieniu czynności uszkodzonego narządu.

Zastąpienie czynności jest najczęściej stosowanym trybem postępowania w endokrynnych chorobach autoimmunizacyjnych, które zwykle objawiają się w okresie nieodwracalnej niewydolności dotkniętego narządu. Zastąpienie funkcji jest leczeniem satysfakcjonującym w takich chorobach jak: niedoczynność tarczycy. Najlepszą opcją leczenia jest supresja odpowiedzi autoimmunizacyjnej, zanim uszkodzenie tkanek będzie nieodwracalne, ale uchwycenie przedklinicznej autoimmunizacji endokrynnej stanowi duże wyzwanie.

W wielu chorobach autoimmunizacyjnych takich jak: SLE, RZS i autoimmunologiczne choroby nerek, immunosupresja może być jedynym sposobem zapobiegania ciężkiej niesprawności lub śmierci (Senatorski 2009).

Obecnie znanych jest **ponad 70 jednostek chorobowych** o podłożu autoimmunizacyjnym. Szacuje się, że dotyczą one ok. 5% światowej populacji ludności, a prawie 80% pacjentów ze schorzeniami autoimmunologicznymi stanowią kobiety. Obecność autoprzeciwciał niekoniecznie świadczy o istnieniu choroby, gdyż w niektórych przypadkach mogą one być obecne u osób zdrowych lub wyprzedzać – nawet o kilka lat – kliniczne ujawnienie się choroby, np. obecność przeciwciał przeciwjadrowych w toczeniu rumieniowatym rozsianym. Obecnie, w przeważającym odsetku dokonano już identyfikacji autoantygenów, przeciwko którym kierowana jest odpowiedź immunologiczna, ale mimo to nieustannie definiowane są kolejne autoantygeny stanowiące cele ataku własnego układu immunologicznego.

W świetle współczesnej wiedzy wydaje się, że choroby autoimmunizacyjne są wynikiem wzajemnych interakcji pomiędzy czynnikami wywołującymi, autoantygenami, predyspozycją genetyczną, zaburzeniem procesu tolerancji antygenów własnych i mechanizmów apoptozy.

Schorzenia o podłożu autoimmunizacyjnym obejmują wiele układów. Do najczęściej występujących należą (Gutkowski 2008):

- zapalenie tarczycy typu Haschimoto,
- choroba Gravesa-Basedowa,
- cukrzyca typu 1,
- choroba Addisona,
- autoimmunologiczne zapalenie błony śluzowej żołądka,
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby,
- pierwotna marskość żółciowa wątroby,
- pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych,
- niedokrwistość złośliwa,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- niedokrwistość autoimmunohemolityczna,
- małopłytkowość idiopatyczna,
- reumatoidalne zapalenia stawów,
- stwardnienie rozsiane,
- zespół Guillaina-Barrego,
- miastenia,
- zespół Goodpasture'a,
- twardzina układowa,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- pęcherzyca zwykła,
- bielactwo,

- toczeń rumieniowaty układowy,
- zespół Sjögrena.

2.2. Technologia oceniania

2.2.1. Informacje podstawowe

Chlorochina

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw malarii, pochodne aminochinoliny, P01BA01

Data pierwszego dopuszczenia do obrotu na terenie Polski: 26 listopada 1960 r.

Postać farmaceutyczna: tabletki 250 mg

Mechanizm działania: Chlorochinę wykorzystuje się w dermatologii i reumatologii jako środek przeciwzapalny w kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło. Mechanizm działania chlorochiny w tych chorobach jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega na: hamowaniu fosfolipazy A₂ działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczках, co prowadzi do zmniejszenia pobudzania limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał. Chlorochina łączy się z porfirynami i ułatwia ich wydalanie z moczem. Chlorochina ma również powinowactwo do melaniny i innych barwników, co może być przyczyną retinopatii występującej podczas długotrwałego podawania leku. Chlorochina powoduje zmniejszenie filtracji i retencji Na⁺ i Cl⁻ oraz zwiększenie stężenia aldestoronu.

Dawkowanie: zależnie od wskazania, zazwyczaj 250–1000 mg/dobę. W PCT zaleca się dawkę 100 mg/2 x tydzień.

(ChPL Arechin)

2.2.2. Wskazania zarejestrowane

Chlorochina wskazana jest do leczenia następujących chorób:

- Zimnica – zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące w zimnicy wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy *Plasmodium falciparum*.
- Pełzakowica i ropień wątroby wywołane przez *Entamoeba histolytica*, zwykle w skojarzeniu z lekami przeciw pełzakom działającym w świetle jelita (jako lek drugiego rzutu, jeśli metronidazol okazał się nieskuteczny lub niedostępny).
- Różne postaci tocznia rumieniowatego, postać układowa (SLE), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE).
- Reumatoidalne zapalenie stawów

(ChPL Arechin)

2.2.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Rada Przejrzystości dotychczas kilkakrotnie wydawała pozytywną opinię w zakresie finansowania chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej późnej oraz chorób autoimmunizacyjnych innych niż określonych ChPL. W tabeli przedstawiono również opinie Rady dotyczące oceny hydrokschlorochiny, jako wiążących się merytorycznie z dokonywaną oceną. Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze opinie związane z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
Chlorochina	
Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2015 z dnia 12 marca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leku Arechin (chloroquinum) w zakresie wskazań do stosowania lub	Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne objęcie refundacją leku Arechin, tabl. 250 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991139582, zawierającego substancję czynną chloroquinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; porfirią skórna późna.</u>

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Uzasadnienie: Rada Przejrzystości uważa, że praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadniają stosowania leków zawierających chloroquinum w zakresie chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL oraz w postaci późnej porfirii skórnej. Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia porfirii skórnej późnej. Chlorochinę stosuje się w drugiej linii leczenia, u pacjentów, u których niezalecane jest wykonywanie flebotomii – anemia, choroby układu krwionośnego. Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chlorochiną chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL chlorochiny
Opinia Rady Przejrzystości nr 31/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: chlorochina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorochinę we wskazaniu porfiria skórna późna.</u> Uzasadnienie: Długotrwała praktyka kliniczna, rekomendacje kliniczne i dostępne dowody naukowe uzasadniają stosowanie chlorochiny w porfirii skórnej późnej Chlorochinę podaje się w drugiej linii leczenia, gdy istnieją przeciwwskazania do wykonywania flebotomii.
Opinia Rady Przejrzystości nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości uważa <u>za zasadne</u> dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Uzasadnienie: Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla tej grupy leków. Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla metotreksatu i chlorochiny.
Opinia Rady Przejrzystości nr 219/2012 z dnia 1 października 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w dermatologii, reumatologii i pediatrii w chorobach określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ-PLA-460-13121-36/JOR/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne objęcie refundacją następujących technologii: m.in. chlorochina we wskazaniu porfiria skórna późna</u> Uzasadnienie: Zdaniem Rady długotrwała praktyka kliniczna oraz istniejące dowody naukowe uzasadnia stosowanie tych leków.
Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada uważa <u>za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych.</u>
Uchwała Rady Przejrzystości nr 199 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia opinii nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu	Rada Przejrzystości uzupełnia opinię nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego poniższym uzasadnieniem. Uzasadnienie: Leki zawierające substancje czynne metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A zgodnie z opiniami krajowych ekspertów z dziedziny hematologii, dermatologii, gastroenterologii, immunologii klinicznej, reumatologii, neurologii oraz według informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób z autoagresji. Z tego powodu winny być objęte refundacją w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Warunkiem jest

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	jednak stosowanie ich w poszczególnych chorobach z autoagresji w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.
hydroksychlorochina	
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: nieodróżnicowana 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 nieodróżnicowana 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 nieodróżnicowana 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.
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: nieodróżnicowana 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: nieodróżnicowana 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 niewiele kie obciążenie dla budżetu płatnika publicznego.
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	Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy. Uzasadnienie: Dostępne dane z badań klinicznych wykazują, że Plaquenil stanowi aktualnie rekomendowaną opcję leczenia tocznia rumieniowatego układowego, zalecaną przez kompetentne, międzynarodowe organizacje i towarzystwa medyczne
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 (hydroksychlorochiny), tabletki 200 mg we wskazaniu: układowy toczeń rumieniowaty	Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochiny), tabletki 200 mg, we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy (łac. lupus erythematosus systemicus, ang. systemic lupus erythematosus, układowy toczeń rumieniowaty, dalej: toczeń). Uzasadnienie: Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, w ocenie której dane dostępne z badań klinicznych wskazują, że Plaquenil jest aktualnie rekomendowaną opcją leczenia tocznia, zalecaną przez kompetentne organizacje i towarzystwa medyczne.
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	Rada Przejrzystości <u>uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: twardzina układowa.</u> Uzasadnienie: Nie istnieją przekonujące dowody naukowe na skuteczność kliniczną Plaquenilu w leczeniu twardziny układowej.
Rekomendacja nr 16/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochiny), tabletki 200 mg we wskazaniu: twardzina układowa	Prezes Agencji rekomenduje uznanie za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochiny), tabletki 200 mg, we wskazaniu: twardzina układowa. Uzasadnienie: Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, w ocenie której brak jest przekonujących dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności klinicznej wnioskowanego produktu w leczeniu twardziny układowej.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu	Rada Przejrzystości <u>uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: zespół Sjögrena.</u> Uzasadnienie: Nie istnieją przekonujące dowody naukowe na skuteczność kliniczną Plaquenilu w leczeniu zespołu Sjögrena.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
lecniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: zespół Sjögrena	
Rekomendacja nr 17/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochiny), tabletki 200 mg we wskazaniu: Zespół Sjögrena	Prezes Agencji rekomenduje uznanie za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochiny), tabletki 200 mg, we wskazaniu: zespół Sjögrena. Uzasadnienie: Prezes Agencji, podziwiając Stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że nie istnieją przekonujące dowody naukowe na skuteczność kliniczną Plaquenilu w leczeniu zespołu Sjögrena.

2.3. Technologie alternatywne

2.3.1. Porfiria skórna późna

Na podstawie analizy odnalezionych doniesień naukowych oraz otrzymanych opinii eksperckich, podstawową technologią alternatywną dla chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej późnej stanowią upusty krwi (flebotomia); nie mogą one być jednak stosowane u wszystkich pacjentów (anemia, zaburzenia układu krwionośnego).

2.3.2. Choroby autoimmunizacyjne

Na podstawie analizy odnalezionych doniesień naukowych oraz otrzymanych opinii eksperckich, w leczeniu chorób o podłożu autoimmunizacyjnych w zależności od dominujących objawów chorobowych stosuje się wiele różniących się między sobą metod terapeutycznych, m.in. leczenie substytucyjne, glikokortykosteroidy, leczenie immunosupresyjne (w tym niebiologiczne i biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Chlorochina zaliczana jest do grupy niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Wśród innych leków DAMRD stosowanych w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych mogących stanowić potencjalne technologie alternatywne dla chlorochiny wymienia się m.in.: hydroksychlorochinę, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, sulfasalazynę, azatioprynę, cyklosporynę.

Podstawową technologią alternatywną dla chlorochiny w leczeniu rozpatrywanego wskazaniu należy uznać inny lek przeciwmalaryczny o podobnym profilu farmakologicznym – hydroksychlorochinę. Niemniej jednak, hydroksychlorochina nie posiada obecnie ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski.

2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 2-6.03.2017 r. przeprowadzono aktualizacyjne wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia porfirii skórnej późnej oraz chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL opublikowanych od lutego 2015 r.

W ramach wyszukiwania rekomendacji dla wskazania choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, na podstawie wskazań ekspertów zdecydowano o przeszukaniu zaleceń dotyczące leczenia mieszanej choroby tkanki łącznej, twardziny układowej, zespołu antyfosfolipidowego, zespołu Sjögrena, zapaleń skórno-mięśniowych, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, sarkoidozy, reumatyzmu palindromicznego, zapalenie tkanki tłuszczowej oraz niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej.

Porfiria skórna późna: w ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wytycznych dotyczących leczenia porfirii skórnej późnej.

Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu rekomendacji na podstawie poprzedniego opracowania Agencji nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, marzec 2015.

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia porfirii skórnej późnej. Chlorochinę stosuje się w drugiej linii leczenia, u pacjentów, u których niezalecane jest wykonywanie flebotomii – anemia, choroby układu krwionośnego. Chlorochina zalecana jest w leczeniu porfirii późnej skórnej przez podręcznik „Wielka Interna” Szczeklika w przypadku przeciwwskazań do upustów krwi.

Tabela 2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie wskazania porfiria skórna późna na podstawie poprzedniego opracowania Agencji nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
Porfiria skórna późna			
European Dermatology Forum (EDF 2007)	Wytyczne dotyczące klasyfikacji, diagnozy i leczenia fotodermatoz – porfirie skórne	Przegląd systematyczny literatury	Zaleca się: – upusty krwi – 400–500 ml / co 14 dni przez 2–6 miesięcy. Nie zalecane u pacjentów z anemią i chorobami układu krwionośnego. – niskie dawki chlorochiny – 125 mg / 2 x tydzień przez 6–12 miesięcy – desferoksamina – 1,5 gr w 8–10 h infuzji 5 dni w tygodniu
Chemmanur 2004	Porfirie – diagnoza i leczenie	Nie opisano	Zaleca się: – upusty krwi – 400–500 ml / co 14 dni przez 2–6 miesięcy. Niezalecane u pacjentów z anemią i chorobami układu krwionośnego. – chlorochinę – 125 mg / 2–3 x tydzień
Thadani 2000	Diagnostyka i postępowanie lecznicze w porfirii	Przegląd systematyczny literatury	Podstawą profilaktyki porfirii skórnej jest unikanie światła słonecznego i właściwa ochrona skóry. Poza tym stosuje się flebotomię oraz chlorochinę w niskich dawkach.

Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

W wyniku aktualizacji wyszukiwania poniżej przedstawiono podsumowanie odnalezionych opracowań wytycznych w następujących wskazaniach:

Twardzina układowa i miejscowa: odnaleziono 1 opracowanie dotyczące leczenia twardziny układowej (BSR, BHPR 2016) oraz jedno twardziny miejscowej (Kreuter 2015). Wytyczne nie wymieniają chlorochiny ani hydroksychlorochiny jako opcji terapeutycznych w leczeniu twardziny układowej. W zakresie leczenia twardziny miejscowej chlorochina ani hydroksychlorochina nie są wymienione wśród podstawowych schematów leczenia. Wytyczne wskazują, iż istnieją doniesienia na temat przypadków skutecznego stosowania m.in. chlorochiny i hydroksychlorochiny, przy czym wskazują na możliwość ich stosowania wyłącznie w poszczególnych przypadkach, po starannym rozważeniu innych opcji terapeutycznych.

Nefropatia toczniowa: odnaleziono 1 opracowanie dotyczące leczenia nefropatii toczniowej (BSR 2015). Wytyczne wskazują, iż zastosowanie chlorochiny lub hydroksychlorochiny (opcja preferowana) zalecane jest u pacjentów z nefropatią toczniową (w sytuacji braku przeciwwskazań do stosowania) podczas indukcyjnej i podtrzymującej fazy leczenia (jednomyślny konsensus, dowody na poziomie B: badania obserwacyjne i eksperymentalne o niższej spójności oraz C: opisy przypadków).

Zespół Sjögrena: odnaleziono 5 opracowań wytycznych (Vivino 2016, SSF 2016, Carsons 2015, Valim 2015, Foulks 2015) dotyczących terapii zespołu Sjögrena, w tym jedna z zakresu leczenia suchości oczu związanej z zespołem Sjögrena (Foulks 2015). Żaden z odnalezionych dokumentów nie wymienia chlorochiny w terapii zespołu Sjögrena. Wytyczne wskazują natomiast na zastosowanie hydroksychlorochiny w pierwszej linii leczenia zapalnego bólu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu pierwotnego zespół Sjögrena.

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe: odnaleziono 1 opracowanie dotyczące leczenia młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego (Enders 2016). Wytyczne nie wymieniają chlorochiny w terapii młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego. Wytyczne wymieniają hydroksychlorochinę jako jedną ze stosowanych opcji terapeutycznych u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, przy czym wskazują na brak bezpośrednich badań w tym zakresie.

Terapia kobiet w ciąży i podczas okresu karmienia piersią z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby oraz kortykosteroidów: Wytyczne nie wymieniają chlorochiny wśród zalecanych leków modyfikujących przebieg choroby w terapii kobiet w ciąży i podczas okresu karmienia piersią. W zakresie stosowania hydroksychlorochiny, wytyczne wskazują, iż hydroksychlorochina pozostaje przeciwmalarycznym lekiem z wyboru u kobiet z chorobą reumatyczną planujących ciążę i wymagających leczenia w jej trakcie.

Zestawienie i podsumowanie odnalezionych rekomendacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne w zakresie wskazania: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji
Twardzina układowa	
BSR, BHPR 2016	Wytyczne nie wymieniają chlorochiny ani hydroksychlorochiny jako opcji terapeutycznej w leczeniu twardziny układowej.

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji
British Society for Rheumatology, British Health Professionals in Rheumatology Wytyczne dotyczące leczenia twardziny układowej Zalecenia na podstawie przeglądu systematycznego oraz konsensusu ekspertów	
Twardzina miejscowa	
Krauter 2016 Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia twardziny miejscowej	Wytyczne nie wymieniają chlorochiny ani hydrokschlorochiny wśród podstawowych schematów leczenia. Wytyczne wskazują, iż istnieją doniesienia na temat przypadków skutecznego stosowania chlorochiny i hydrokschlorochiny, cyklosporyny A, azatiopryny, fenytoiny, kolchicyny, retinoidów, plazmaferazy, immunoglobulin w podaniu dożylnym, abataceptu, infliksymabu, rytuksymabu, imatynibu i inne opcji terapeutycznych. Przy czym wytyczne wskazują na możliwość ich stosowania wyłącznie w poszczególnych przypadkach, po starannym rozważeniu innych opcji terapeutycznych.
Nefropatia toczniowa	
BSR 2015 Brazilian Society of Rheumatology Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nefropatii toczniowej Zalecenia na podstawie przeglądu systematycznego oraz konsensusu ekspertów	Zastosowanie hydrokschlorochiny (opcja preferowana) lub chlorochiny zalecane jest u pacjentów z nefropatią toczniową (w sytuacji braku przeciwwskazań do stosowania) podczas indukcyjnej i podtrzymującej fazy leczenia (jednomyślny konsensus, dowody na poziomie B: badania obserwacyjne i eksperymentalne o niższej spójności oraz C: opisy przypadków).
Zespół Sjögrena	
Vivino 2016 Sjogren's Syndrome Foundation Wytyczne dotyczące leczenia zespołu Sjögrena Zalecenia na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz konsensusu ekspertów	<u>Wytyczne nie wymieniają chlorochiny w terapii zespołu Sjögrena.</u> Wytyczne wskazują na zastosowanie <i>hydrokschlorochiny</i> w pierwszej linii leczenia zapalnego bólu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu pierwotnego zespół Sjögrena (siła rekomendacji: umiarkowana).
SSF 2016 Sjögren's Syndrome Foundation Wytyczne dotyczące leczenia zespołu Sjögrena Zalecenia na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz konsensusu ekspertów	<u>Wytyczne nie wymieniają chlorochiny w terapii zespołu Sjögrena.</u> Wytyczne wskazują na zastosowanie <i>hydrokschlorochiny</i> w pierwszej linii leczenia zapalnego bólu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu pierwotnego zespół Sjögrena (siła rekomendacji: umiarkowana).
Carsons 2015 Wytyczne dotyczące leczenia zespołu Sjögrena z towarzyszącą chorobą reumatyczną Zalecenia na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz konsensusu ekspertów	<u>Wytyczne nie wymieniają chlorochiny w terapii zespołu Sjögrena.</u> Wytyczne wskazują na zastosowanie <i>hydrokschlorochiny</i> w pierwszej linii leczenia zapalnego bólu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu pierwotnego zespół Sjögrena (siła rekomendacji: umiarkowana). Stosowanie hydrokschlorochiny można rozważyć u wybranych sytuacjach w leczeniu zmęczenia towarzyszącemu zespołowi Sjögrena (siła rekomendacji: słaba).
Valim 2015 Sjögren's Syndrome Committee of the Brazilian Society of Rheumatology Wytyczne dotyczące leczenia zespołu Sjögrena	<u>Wytyczne nie wymieniają chlorochiny w terapii zespołu Sjögrena.</u> Wytyczne wskazują na zastosowanie <i>hydrokschlorochiny</i> (+/- glikokortykosteroidy lub NLPZ) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zapaleniem stawów towarzyszącym zespołowi Sjögrena w celu złagodzenia objawów (siła dowodów: C – na podstawie opisów przypadków). Brak jest dowodów na skuteczność chlorochiny w redukcji objawów gruczołowych (siła dowodów: A – na podstawie badań eksperymentalnych i obserwacyjnych o wyższej spójności).

Źródło, cel wytycznych i metodyka	Podsumowanie rekomendacji
Zalecenia na podstawie systematycznego przeglądu literatury oraz konsensusu ekspertów	
Foulks 2015 Wytyczne dotyczące leczenia suchości oczu związanej z zespołem Sjögrena Zalecenia na podstawie niesystematycznego przeglądu literatury oraz konsensusu ekspertów	Chlorochina lub leki przeciwmalaryczne nie są wymianiane w terapii suchości oczu w przebiegu choroby Sjögrena. Wytyczne wskazują na zastosowanie leków przeciwzapalnych (cyklosporyny, pulsowa terapia sterydami) w drugiej fazie zaawansowania choroby (jakość dowodów: dobra, siła rekomendacji: umiarkowanie silna). Stosowanie systemowych leków przeciwzapalnych zalecane jest w 4tej, najbardziej zaawansowanej fazie leczenia, w sytuacji braku odpowiedzi na leczenie 3 fazy (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: warunkowa). Wytyczne nie precyzują preferencyjnych opcji terapeutycznych.
Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe	
Enders 2016 Wytyczne dotyczące leczenia młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego Zalecenia na podstawie niesystematycznego przeglądu literatury oraz konsensusu ekspertów	Wytyczne nie wymieniają chlorochiny w terapii młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego. Wytyczne wymieniają hydroksychlorochinę jako jedną ze stosowanych opcji terapeutycznych u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, przy czym wskazują na brak bezpośrednich badań w tym zakresie.
Terapia kobiet w ciąży i podczas okresu karmienia piersią z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby oraz kortykosteroidów	
BSR, BHPR pregnancy 2016 British Society for Rheumatology, British Health Professionals in Rheumatology Zalecenia na podstawie przeglądu systematycznego oraz konsensusu ekspertów	Wytyczne nie wymieniają chlorochiny wśród zalecanych leków modyfikujących przebieg choroby w terapii kobiet w ciąży i podczas okresu karmienia piersią. Sformułowane zostały następujące zalecenia w zakresie oceny hydroksychlorochiny: - hydroksychlorochina pozostaje przeciwmalarycznym lekiem z wyboru u kobiet z chorobą reumatyczną planujących ciążę i wymagających leczenia w trakcie jej trwania (poziom dowodów: 1 ++, siła rekomendacji: A) - hydroksychlorochina może być stosowana podczas karmienia piersią (poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: D)

2.5. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe ze względu na uwarunkowania prawne.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Chlorochina w porfirii skórnej późnej

3.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (19.01.2016), wprowadzając odcięcie czasowe poszukiwanych publikacji od lutego 2015 roku. Publikacje wydane do lutego 2015 roku zostały objęte przeglądem literatury wykonanym w ramach opracowań Agencji nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, marzec 2015 oraz AOTM-RK-434-1/2014, „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, styczeń 2014 r. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

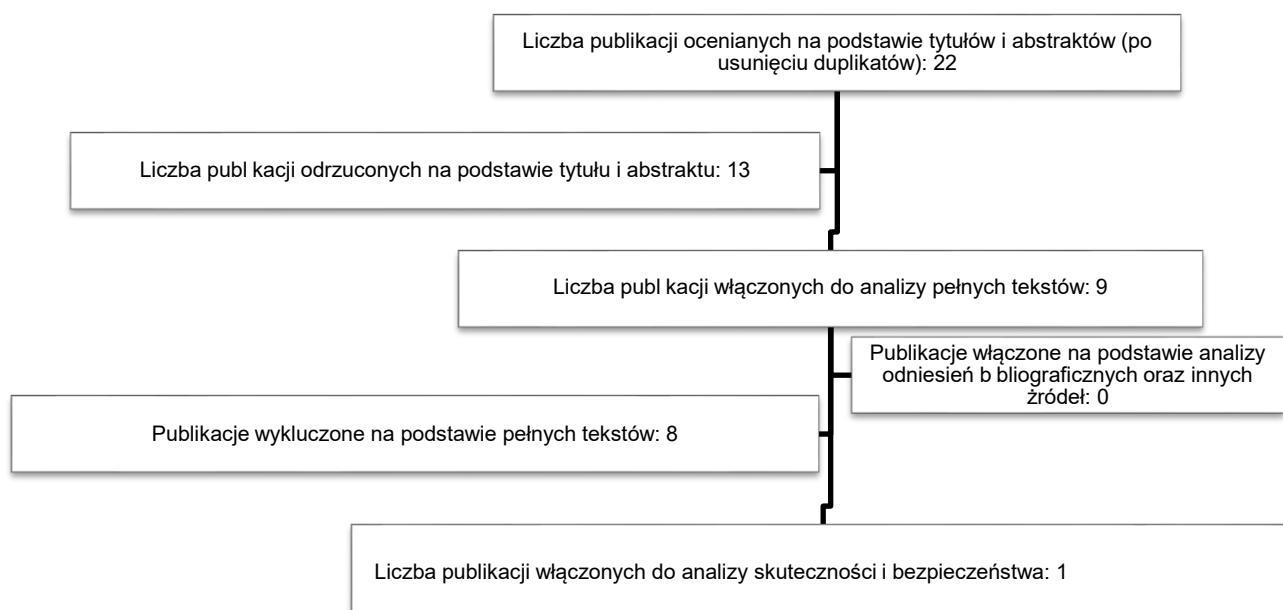
Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 4. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci z porfirią skórą późną	Włączano wyłącznie publikacje, w których co najmniej 50% populacji stanowili pacjenci z przedmiotowym wskazaniem.
<u>Interwencja</u> : chlorochina	Chlorochina stosowana w monoterapii lub w terapii towarzyszącej. Nie włączano badań dotyczących stosowania hydroksychlorochiny.
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany lub placebo	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączono badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-
<u>Inne</u> : Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe, dostępne w języku angielskim lub polskim.	Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Kwerendy i wyniki przeszukiwania oraz wykaz publikacji wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.**3.1.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej późnej, przez wykonanie przeglądu literatury z zastosowaniem daty odcięcia i ograniczeniem się do publikacji wydanych po 02.2015 r. W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez), niezależnych raportów HTA ani randomizowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 opis przypadku (Dziankowska- Bartkowiak 2015).

Dziankowska- Bartkowiak 2015

Opis diagnostyki i leczenia 64-letniej pacjentki, która zgłosiła się do poradni dermatologicznej z powodu stwardnień skóry barwy woskowej w okolicy dekoltu, hipertrychozy okolicy skroni oraz pojedynczych prosaków i nadżerek na grzbietach rąk. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano PCT. W terapii przedstawionej chorej zastosowano krwiotropny i chlorochinę w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu. Uzyskano poprawę – zmniejszyło się brunatne zabarwienie skóry, a także stwardnienie w okolicy obojczyków i dekoltu oraz osiągnięto normalizację stężenia porfiryn w dobowej zbiorce moczu.

Wyniki analizy skuteczności na podstawie poprzedniego opracowania Agencji nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, marzec 2015.

Do przeglądu badań oceniających skuteczność chlorochiny w porfirii skórnej późnej włączono dwie publikacje. Do analizy klinicznej publikację Malina 1980, stanowiącą otwarte badanie porównujące skuteczność chlorochiny z flebotomią, a do analizy bezpieczeństwa publikację Wollin 2009 oceniającą wpływ stosowania chlorochiny na stan wątroby pacjentów chorych na porfirię skórną późną. W wyniku aktualizacji wyników wyszukiwania z opracowania znak: AOTM-RK-434-1/2014 pt. „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego”, nie odnaleziono żadnych dodatkowych dowodów skuteczności chlorochiny w porfirii skórnej późnej.

Do przeglądu analizy klinicznej włączono badanie (Malina 1980) komparatywne porównujące skuteczność flebotomii z chlorochiną stosowaną w niskich dawkach. Do badania włączono 88 pacjentów – 79 mężczyzn (29–78 lat, średnia 59,5) oraz 12 kobiet (32–74 lata, średnia 59,8). U 48 pacjentów (42 mężczyzn i 6 kobiet) stosowano flebotomię, a u pozostałych 40 pacjentów (34 mężczyzn i 6 kobiet) chlorochinę w niskich dawkach. Remisję uzyskiwano zazwyczaj po ok. 7 flebotomiach (400–500 ml krwi) lub przy podawaniu 125 mg chlorochiny / 2 x tydzień przez okres 4–11 miesięcy.

W obu grupach uzyskano remisję choroby. Maksymalna objętość upuszczonej krwi wyniosła 5,8 litra (średnio 3,7+/-0,1 litra); maksymalny okres stosowania chlorochiny do uzyskania remisji choroby wyniósł 11 miesięcy (średnia 6,5+/-1,8 miesiąca). Nasilenie choroby wystąpiło u 36 (74%) pacjentów z grupy flebotomii oraz u 24 (60%) pacjentów z grupy chlorochiny.

Wyniki dotyczące wystąpienia nawrotu choroby należy interpretować z ostrożnością z uwagi na różny czas obserwacji poszczególnych pacjentów po zakończeniu fazy interwencyjnej badania. W grupie flebotomii nawrót choroby wystąpił u 4 (8,3%) pacjentów w pierwszym roku obserwacji oraz u kolejnych 9 pacjentów (20%) w drugim roku obserwacji. Najdłuższy uzyskany okres remisji choroby w tej grupie wyniósł 11,5 roku. W grupie chlorochiny nawrót choroby zaobserwowano u 9 pacjentów (22,5%) w pierwszym roku obserwacji oraz u kolejnych 8 pacjentów (28,5%) w drugim roku obserwacji. Najdłuższy uzyskany okres remisji choroby w tej grupie wyniósł 7,25 roku (Malina 1980).

Odnaleziono publikację oceniającą bezpieczeństwo stosowania chlorochiny w niskich dawkach u pacjentów z porfirią skórną późną w odniesieniu do uszkodzenia wątroby. Badanie prowadzone było przez 20 lat i w tym czasie wzięło w nim udział 89 pacjentów, u których oznaczono uszkodzenie wątroby przed rozpoczęciem terapii chlorochiną i rok później. Stan wątroby poprawił się u 45 pacjentów, u 9 się nie zmienił, a u 1 pacjenta uległ pogorszeniu. Autorzy publikacji zaznaczyli jednak, iż ostatni pacjent wykazywał oznaki uzależnienia od alkoholu (Wollina 2009).

Szczegółowe wyniki w opracowaniu: AOTMiT-BOR-434-3/2015, rozdziały 5.3.1 oraz 5.2.1.

3.2. Chlorochina w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określonych w ChPL

3.2.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (26.01.2017 oraz 24.02.2017), wprowadzając odcięcie czasowe poszukiwanych publikacji od lutego 2015 roku. Publikacje wydane do lutego 2015 roku zostały objęte przeglądem literatury wykonanym w ramach opracowań Agencji nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, marzec 2015 oraz AOTM-RK-434-1/2014, „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, styczeń 2014 r. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

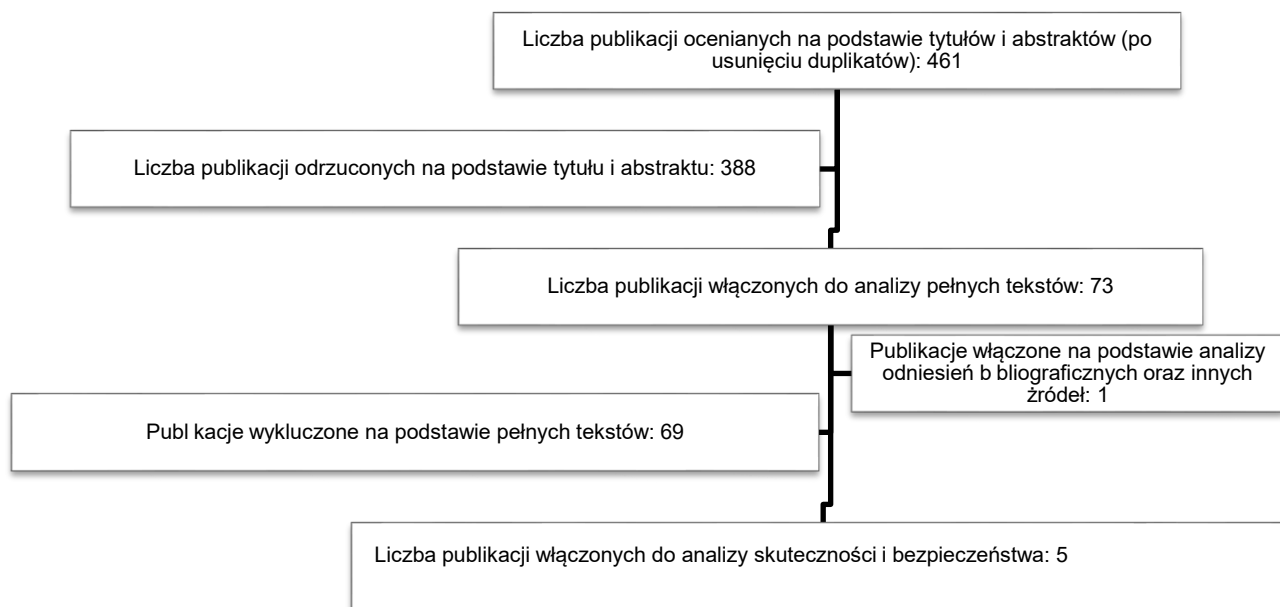
Tabela 5. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL	Z analizy wyłączone pacjenci, u których zdiagnozowano reumatoidalne zapalenie stawów, różne postacie toczenia rumieniowatego (postać układowa (SLE), przewlekłego i toczenia rumieniowatego krążkowego (DLE)) stanowiące wskazania rejestracyjne*. Włączano wyłącznie publikacje, w których co najmniej 50% populacji stanowili pacjenci z przedmiotowym wskazaniem.
<u>Interwencja</u> : chlorochina	Chlorochina stosowana w monoterapii lub w terapii towarzyszącej. Nie włączano badań dotyczących stosowania hydroksychlorochiny.
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany lub placebo	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.

Opis	Komentarz
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
Punkty końcowe: Włączono badania, w których analizowano następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-
Inne: Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe, dostępne w języku angielskim lub polskim.	Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych i listów do redakcji.
*zgodnie z ChPL produktu leczniczego Arechin.	

Kwerendy i wyniki przeszukiwania oraz wykaz publikacji wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 2. Diagram PRISMA.



3.2.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL produktów zawierających substancję czynną chlorochina przez wykonanie przeglądu literatury z zastosowaniem daty odcięcia i ograniczeniem się do publikacji wydanych po 02.2015 r. Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Arechin, chlorochina zarejestrowana jest w leczeniu różnych postaci toczenia rumieniowatego, postaci układowej (SLE), przewlekłej i toczenia rumieniowatego krążkowego (DLE) oraz w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. W związku z tym z analizy wyłączona badania dotyczące powyższej populacji.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez), niezależnych raportów HTA ani randomizowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie chlorochiny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL. Nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu w zakresie oceny skuteczności w ocenianym wskazaniu. Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie retrospektywne oceniające częstość występowania retinopatii u

pacjentów stosujących chlorochinę (Tangtavorn 2016) oraz 4 opisy przypadków odnoszące się do profilu bezpieczeństwa stosowania chlorochiny (Bogaczewicz 2016, Pavsic 2016, Ganne 2015, Talabucon 2016).

Tangtavorn 2016: retrospektywne badanie, którego celem była ocena częstości oraz czynników ryzyka występowania retinopatii u dorosłych pacjentów stosujących chlorochinę i hydroksychlorochinę w leczeniu chorób reumatycznych. Leczenie chlorochiną stosowano ogółem u 173 pacjentów, w przebiegu: reumatoidalnego zapalenia stawów (n=63), toczenia rumieniowatego układowego (n=63), zespołu Sjögrena (n=23) oraz innych chorób tkanki łącznej (n=24). Rozwój retinopatii odnotowano u 14/173 (8,09%) pacjentów leczonych chlorochiną przez okres 139-2022 dni. Wiek pacjentów wynosił 27-65 lat. Wyniki analizy zależności występowania retinopatii vs trwanie terapii wskazały na możliwość wystąpienia retinopatii już po 4 miesiącach stosowania leku oraz możliwość jej rozwoju w ciągu pierwszych 3 lat stosowania leczenia.

W odnalezionych opisach przypadków raportowano o wystąpieniu w czasie leczenia chlorochiną następujących zdarzeń niepożądanych: zaburzenia podobne zaburzeniom paranoidalnym (Bogaczewicz 2016), kardiomiopatia (Pavsic 2016), retinopatia (Ganne 2015), nadciśnienie tętnicze oraz udar niedokrwienny (Talabucon 2016).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6. Zestawienie wyników z analizy retrospektywnej Tangtavorn 2016 – ocena częstości występowania retinopatii u pacjentów stosujących chlorochinę.

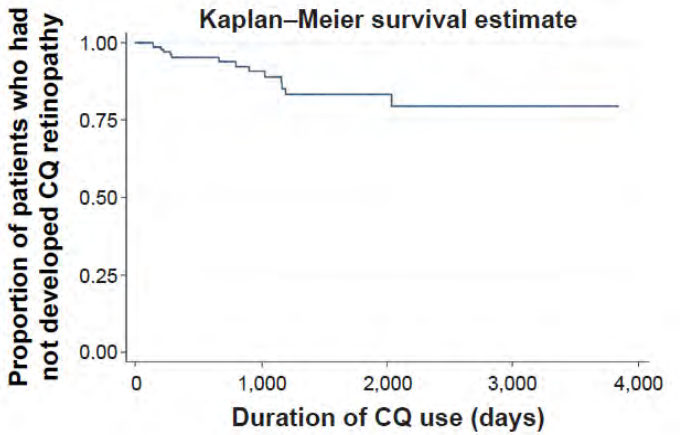
Badanie, metodologia	Opis
<p>Tangtavorn 2016</p> <p><u>Typ badania:</u> analiza retrospektywna, jednonarodowa (Tajlandia)</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena częstości oraz czynników ryzyka występowania retinopatii u pacjentów stosujących chlorochinę i hydroksychlorochinę w leczeniu chorób reumatycznych</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci, u których stosowano chlorochinę i hydroksychlorochinę w leczeniu chorób reumatycznych (grupa chlorochiny=173, grupa hydroksychlorochiny=61)</p> <p><u>Kryteria włączenia do analizy:</u> pacjenci > 18 r.ż., którzy przeszli regularną ocenę okulistyczną podczas stosowania leczenia chlorochiną lub hydroksychlorochiną</p> <p><u>Interwencja:</u> chlorochina lub hydroksychlorochina</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie retinopatii <p><u>Źródło finansowania:</u> grant naukowy Faculty of Medicine, Khon Kaen University</p>	<p><u>Wyniki dla populacji pacjentów leczonych chlorochiną (n=173):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie chlorochiną stosowano w przebiegu: reumatoidalnego zapalenia stawów (n=63), toczenia rumieniowatego układowego (n=63), zespołu Sjögrena (n=23), innych chorób tkanki łącznej (n=24); - rozwój retinopatii odnotowano u 14/173 (8,09%) u pacjentów leczonych chlorochiną przez okres 139-2022 dni, skumulowana dawka 14,3 – 325.1 g, dzienne dawkowanie 0,8-18,5 mg/kg/na dobę. Wiek pacjentów wynosił 27-65 lat. - wyniki analizy zależności występowania retinopatii vs trwania terapii (za pomocą analizy przeżycia Kaplana-Meiera) wskazują na możliwość wystąpienia retinopatii już po 4 miesiącach stosowania leku oraz możliwość jej rozwoju w ciągu pierwszych 3 lat stosowania leczenia. 

Tabela 7. Zestawienie odnalezionych opisów przypadków, w których stosowano leczenie chlorochiną.

Opis przypadku	Omówienie, wyniki
Opisy przypadków i serii przypadków	
Bogaczewicz 2016	<p>Opis leczenia 29-letniej pacjentki z toczeniem rumieniowatym układowym, u której wystąpiły zaburzenia podobne zaburzeniom paranoidalnym 3 dni po rozpoczęciu leczenia chlorochiną.</p> <p>Leczenia pacjentki rozpoczęto rok wcześniej z zastosowaniem prednizonu (przez okres 6 miesięcy, w dawce 5mg) w wyniku rozwoju toczenia rumieniowatego. W terapii stosowano również cholekalcylferol oraz omeprazol. Po 6 miesiącach wystąpiło pogorszenie stanu zdrowia pacjentki i zaostrenie objawów SLE. Leczenie zmieniono na prednizon (w dawce 15mg) oraz propionian kłobetazolu. Poprawę obserwowano po 2 dniach terapii. Terapia została przerwana po miesiącu. Niemniej po miesiącu nastąpił nawrót objawów. W terapii zastosowano chlorochinę w dawce 250mg/dobę i leczenie miejscowe propionianen kłobetazolu. Po 3 dniach od rozpoczęcia stosowania chlorochiny, u pacjentki notowano wystąpienie bólu głowy, uczucia pustki w głowie, uczucia derealizacji, wystąpienia urojeń prześladowczych, uczucia paranoi oraz niepokoju. Czas leczenia chlorochiną wyniósł 18 dni. Objawy ustąpiły 2 dni po przerwaniu leczenia.</p>

Opis przypadku	Omówienie, wyniki
Pavsic 2016	Opis leczenia 76-letniej kobiety rasy kaukaskiej ze zdiagnozowanym zespołem Sjögrena. W terapii stosowano chlorochinę w dawce 250mg na dobę, przez okres 6 lat. Po przyjęciu pacjentki do szpitala stwierdzono wystąpienie odwróconego przepływu w obrębie przedsionków przedsionków w wyniku powstałej kardiomiopatii. Leczenie chlorochiną zostało przerwane, poprawę odnotowano po zastosowaniu diuretyków. W momencie wypisu ze szpitala i po 6 miesiącach okresu obserwacji obserwowano normalizację stanu zdrowia oraz brak objawów niewydolności serca.
Ganne 2015	Opis leczenia 56 letniego mężczyzny z toczniem rumieniowatym. Leczenie chlorochiną stosowano przez okres 7 lat. 5 lat wcześniej u pacjenta zdiagnozowano również nefropatię. W wyniku badania okulistycznego odnotowano wystąpienie retinopatii. Chlorochinę zastąpiono metotreksatem. Niemniej nadal obserwowano pogorszenie wzroku i ostatecznie zanik nerwu wzrokowego.
Talabucon 2016	Opis leczenia 59-letniej pacjentki, u której trzy lata wcześniej zdiagnozowano układowego tocznia rumieniowatego. W leczeniu stosowano chlorochinę w dawce 150mg na dobę. Po trzech latach leczenia wystąpiło nowo zdiagnozowane nadciśnienie tętnicze oraz udar niedokrwienny.

Ze względu na podobieństwa farmakologiczne chlorochiny i hydroksychlorochiny, w poniższej tabeli przedstawiono dane bibliograficzne odnalezionych badań najwyższej jakości dotyczących stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego, zespołu Sjögrena oraz jej zastosowania w okresie ciąży i laktacji. Hydroksychlorochina nie posiada obecnie ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i tym samym brak jej w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terenie Polski.

Tabela 8. Dane bibliograficzne odnalezionych badań dotyczących oceny stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu zespołu antyfosfolipidowego, zespołu Sjögrena oraz u kobiet w okresie ciąży i laktacji.

Dane bibliograficzne badania
Zespół antyfosfolipidowy
Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, Lliso G, Khamashta MA, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2016; 214(2):273-278. (retrospektywne, analiza zastosowania hydroksychlorochiny)
Sciascia S, Branch DW, Levy RA, Middeldorp S, Pavord S, Roccatello D, Ruiz-Irastorza G, Tincani A, Khamashta M, Schreiber K, Hunt BJ: The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. <i>Thromb Haemost</i> 2016; 115(2):285-290.(rodzaj badania: przegląd systematyczny, analiza zastosowania hydroksychlorochiny)
Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Ijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. <i>Autoimmun Rev</i> 2015; 14(6):498-502. (rodzaj badania: retrospektywne, analiza zastosowania hydroksychlorochiny)
Zespół Sjögrena
Gheitasi H, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suarez-Cuervo C, Casanovas A et al. How are we treating our systemic patients with primary Sjogren syndrome? Analysis of 1120 patients. <i>Int Immunopharmacol</i> 2015; 27(2):194-199. (rodzaj badania: retrospektywne, analiza grup: brak leczenia, hydroksychlorochina z/bez kortykosteroidy w niskich dawkach, wysokie dawki kortykosteroidów, leki immunosupresyjne stosowane w drugiej linii leczenia np. immunoglobuliny dożylnie z/bez rytuksymab)
Yoon CH, Lee HJ, Lee EY, et al. Effect of Hydroxychloroquine Treatment on Dry Eyes in Subjects with Primary Sjögren's Syndrome: a Double-Blind Randomized Control Study. <i>Journal of Korean Medical Science</i> . 2016;31(7):1127-1135. (rodzaj badania: RTC, podwójnie zaślepienie, hydroksychlorochina vs placebo)
Zastosowanie hydroksychlorochiny w okresie ciąży i laktacji
Kaplan YC, Ozsarfaty J, Nickel C, Koren G2., <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2016 May;81(5):835-48. doi: 10.1111/bcp.12872. Epub 2016 Feb 16, Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. (rodzaj badania: przegląd systematyczny z metaanalizą)

3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji dokonano szczegółowego przeszukiwania stron instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>), Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl>).

W wyniku przeszukania strony internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono podsumowanie wyników raportu komitetu PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących chlorochiny oraz zalecenia w zakresie zmiany treści Charakterystyk Produktów Leczniczych oraz Ulotek dla pacjentów zawierających substancję czynną chlorochina.

Ponadto na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono komunikat z listopada 2013 r. dla produktu Aralen (fosforan chlorochiny) w sprawie wprowadzenia zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Szczegóły przedstawiono poniżej.

EMA

Dana z okresowego raportu o bezpieczeństwie dla produktów zawierających substancję czynną chlorochina: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (Procedure no.: PSUSA/00000685/201508)

Aneks I Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe: Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących chlorochiny, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono osiem przypadków wydłużenia odstępu QT związanych z zalecanymi dawkami, przedawkowaniem lub długotrwałym leczeniem chlorochiną. Kilka z tych przypadków było powiązanych z blokiem serca. We wszystkich przypadkach wydłużenia odstępu QT uznawano możliwy związek przyczynowy z chlorochiną. Ponadto na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono trzy przypadki kardiomiopatii związanej z leczeniem chlorochiną, z których dwa były śmiertelne, a trzeci doprowadził do przeszczepienia serca. Ogólnie dane te potwierdzają konieczność uzupełnienia ostrzeżeń dotyczących ryzyka bloku przedsionkowo-komorowego, wydłużenia odstępu QT i kardiomiopatii, w odpowiednich punktach druków informacyjnych produktu.

W związku z tym, w świetle danych przedstawionych w opiniowanych raportach PSUR, komitet PRAC uznał, że uzasadnione są zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających chlorochinę. Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących chlorochiny, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną chlorochiną pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych. Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające chlorochinę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst w postaci pochylonej, usunięty tekst przekreślony)

• Punkt 4.4, Należy dodać ostrzeżenia w następujący sposób: *Wydłużenie odstępu QTc Wykazano, że chlorochina wydłuża odstępn QTc u niektórych pacjentów. Chlorochinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT i (lub) ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:*

- choroba serca, np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego,
- stany sprzyjające wystąpieniu arytmii, np. bradykardia
- arytmie komorowe w wywiadzie,
- niewyrównana hipokalemia i (lub) hipomagnezemia,

oraz

- w czasie jednoczesnego podawania leków wydłużających odstępn QT (patrz punkt 4.5), ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowych, czasami ze skutkiem śmiertelnym.

Wydłużenie odstępu QT może zwiększać się wraz ze wzrostem stężenia leku. Z tego powodu nie należy podawać dawki większej niż zalecana (patrz również punkty 4.8 i 4.9).

Jeśli w czasie leczenia chlorochiną wystąpią objawy zaburzenia rytmu serca, należy przerwać leczenie i wykonać badanie EKG.

Kardiomiopatia

U pacjentów leczonych chlorochiną zgłaszano przypadki kardiomiopatii, prowadzące do niewydolności serca, czasami ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkty 4.8 i 4.9). Jeśli w czasie leczenia chlorochiną wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe kardiomiopatii, należy przerwać leczenie.

Punkt 4.5

Leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT lub mogące wywoływać zaburzenia rytmu serca

Chlorochinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT takie, jak leki przeciwartmicyjne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, niektóre leki stosowane przeciw zakażeniom, z powodu zwiększonego ryzyka arytmii komorowej (patrz punkty 4.4 i 4.9). Halofantryny nie należy podawać razem z chlorochiną.

Punkt 4.8

Poniższe działania niepożądane należy dodać w kategorii *Zaburzenia serca* klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania wskazaną poniżej.

Rzadko: kardiomiopatia

Częstość nieznana: blok przedsionkowo-komorowy, wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.9)

Punkt 4.9

Po ciężkim zatruciu mogą wystąpić: poszerzenie zespołu QRS, bradyarytmie, rytm węzłowy, wydłużenie odstępu QT, blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia komorowa, torsade de pointes, migotanie komór.

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst przekreślony)

Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Chlorochina może u niektórych pacjentów powodować zaburzenia rytmu serca. Podczas stosowania chlorochiny należy zachować ostrożność, jeśli u pacjenta od urodzenia lub w jego rodzinie występuje wydłużony odstęp QT, jeśli u pacjenta występuje nabyte wydłużenie odstępu QT (obserwowane w EKG, elektrycznym zapisie pracy serca), jeśli u pacjenta występują choroby serca lub w przeszłości przebył on zawał serca (zawał mięśnia sercowego), jeśli pacjent ma zaburzenia równowagi soli we krwi (zwłaszcza niski poziom potasu lub magnezu, patrz punkt „Chlorochina a inne leki”).

Jeśli u pacjenta wystąpi kołatanie serca lub nieregularny rytm serca podczas leczenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Ryzyko chorób serca może się zwiększać wraz ze zwiększaniem dawki. Dlatego należy stosować zalecaną dawkę. (...)

Źródło:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214664.pdf

FDA

Informacje ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) – komunikat z listopada 2013 r. dla produktu Aralen (fosforan chlorochiny) w sprawie zmian w charakterystyce produktu leczniczego w zakresie:

- Ostrzeżeń: raportowano występowanie retinopatii/zwyrodnienia plamki, jak również zwyrodnienia plamki żółtej oraz nieodwracalnych uszkodzeń siatkówki u pacjentów leczonych długookresowo lub z zastosowaniem wysokich dawek pochodnych 4-aminochinoliny. Wskazywano związek wielkości dawki z wystąpieniem retinopatii. Do czynników ryzyka rozwoju retinopatii należą: wiek, czas leczenia, wielkość dziennej i skumulowanej dawki.

- Działań niepożądanych: Narządy zmysłów – narząd wzroku: raportowano wystąpienia zwyrodnienia plamki ocznej oraz zwyrodnienia plamki żółtej. Zmiany mogą mieć charakter nieodwracalny.

Źródło: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm377132.htm>

Dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Arechin

W ChPL chlorochiny wymienia się następujące działania niepożądane bez uwzględnienia częstości ich występowania oraz stopnia nasilenia:

- zaburzenia serca: spadki ciśnienia, zmiany w elektrokardiogramie pod postacią poszerzenia zespołu QRS i zmian załamka T, kardiomiopatia;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, hamowanie czynności szpiku kostnego, hemoliza u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy gluko-6-fosforanowej;

- zaburzenia układu nerwowego: drgawki, napady padaczkowe, psychozy, lęk, bóle głowy, pobudzenie psychoruchowe, myśli samobójcze, przypadki manii;
- zaburzenia oka: dotyczące ciała rzęskowego (zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie-objawy zależne od dawki, przemijają po zakończeniu leczenia), dotyczące rogówki (obrzęk, punkcikowe lub liniowe zmętnienia, zmniejszenie wrażliwości na bodźce, złogi w rogówce, nieostre widzenie, halo wokół źródeł światła, fotofobia), dotyczące siatkówki (obrzęk, atrofia, zaburzenia pigmentacji plamki żółtej i pozostałych części siatkówki, zmiany w tętniczkach, retinopatia), zaburzenia pola widzenia, częściowa lub całkowita utrata wzroku, podwójne widzenie;
- zaburzenia ucha i błędnika: głuchota (typu nerwowego), niedosłuch u pacjentów z uprzednio istniejącymi uszkodzeniami narządu słuchu, szумы uszne;
- zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, kolki;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: siwienie, łysienie, świąd, pokrzywka, wysypka, przebarwienia skóry, błon śluzowych, paznokci, skórne reakcje alergiczne, zmiany typu liszaja płaskiego, rzut łuszczycy, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenia w testach czynnościowych wątroby;
- zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość na światło, reakcje alergiczne i anafilaktyczne, w tym pokrzywka lub swędząca wysypka, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu.

(ChPL Arechin)

3.2.4. Opinie eksperckie

Do opracowania włączono 3 opinie eksperckie dotyczące finansowania chlorochiny w ocenianych wskazaniach. Zestawienie otrzymanych opinii przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania substancji czynnej chlorochiny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
Porfira skórna późna			
Prof. dr hab. n. med. Joanna MAJ - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Chlorochina stosowana w niskich dawkach jest uznanym sposobem leczenia porfirii skórnej późnej.	Brak	W pełni popieram objęcie chlorochiny refundacją w tym wskazaniu.
Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL			
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Powinna być refundowana ze środków publicznych. Chlorochinę można stosować poza wskazaniami rejestracyjnymi w mieszanej chorobie tkanki łącznej (zwłaszcza przy przewadze objawów tocznia rumieniowatego układowego), twardzinie układowej, zespole antyfosfolipidowym i Sjögrena, oraz u chorych ze zmianami skórnymi w chorobach tkanki łącznej np. zapaleniu skórno-mięśniowym oraz MZIS, sarkoidozie. 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”. W zespole Sjögrena ma pozytywny wpływ na zapalenie stawów i objawy suchości.	Nie widzę przeciwwskazań	Chlorochinę w chorobach autoimmunologicznych stosuje się od 70 lat. Nie ma co prawda badań klinicznych randomizowanych, ale w chorobach reumatycznych znalazła duże uznanie. Ma zastosowanie w chorobach jak wyżej. Jest lekiem stosunkowo bezpiecznym. Chorzy jednak wymagają kontroli okulistycznej ze względu na odkładanie się złogów w rogówce (odwracalne) oraz uszkodzenie siatkówki (około 5%). Stosuję ten lek od ponad 30 lat. Jest za utrzymaniem podawania tego leku w chorobach autoimmunologicznych niż określone w CHPL.
Prof. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant wojewódzki w	Literatura naukowa oraz praktyka kliniczna wskazuje na skuteczność leków antymalarycznych, do których zalicza się chlorochina, w leczeniu wielu chorób z autoimmunizacji, takich jak	- brak badań klinicznych w większości tych chorób, chociaż dowody na	Skuteczność chloroquinum w wymienionych wyżej chorobach autoimmunizacyjnych została potwierdzona wieloletnim doświadczeniem klinicznym i

Ekspert	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
dziedzinie reumatologii	<ul style="list-style-type: none"> - reumatyzm palindromiczny (Youssef 1991), - eozynofilowe zapalenie powięzi (Bischoff 2008), - - zapalenie skórno-mięśniowe (Quain 2006) – jako - leczenie uzupełniające na zmiany skórne - zespół antyfosfolipidowy (Katz 2011) - redukcja ryzyka zakrzepowo-zatorowego - zapalenie tkanki tłuszczowej (Kalia 2007) - przeciwzapalne - zespół Sjögrena (Gottenberg 2014) - redukcja objawów stawowych i suchości - mieszanej choroby tkanki łącznej i - przeciwzapalne, podtrzymanie remisji - niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej (Ortega-Hernandez 2012, Mosca 2006) <p>chlorochina wywiera w wym. chorobach wpływ</p> <ul style="list-style-type: none"> - redukujący aktywność zapalną, - redukujący ryzyko sercowo-naczyniowe, które jest - zwiększone w zapalnych chorobach autoimmunogennych, a przez to wpływ na redukcję umieralności w tych chorobach - stosowane jako terapia podtrzymująca remisję umożliwiając redukcję dawki dawki glikokortykosteroidów - zmniejszenie ryzyka incydentów zakrzepowych - redukcja narastania uszkodzenia narządów (disease damage) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej - wpływ na wzrost gęstości mineralnej kości - podawany w ciąży, zapobiega zaostrzeniom choroby i nie wywiera niekorzystnego wpływu na rozwijający się płód - pozytywny wpływ zmniejszający aktywność chorób tkanki łącznej, redukujący ryzyko zaostrzeń w okresie ciąży <p>Stosowane w okresie precepcji i ciąży przez kobiety z obecnymi przeciwciałami anty-Ro/SSA i anty-La/SSB(samoistnie lub w przebiegu układowej choroby tkanki łącznej) wpływają na zmniejszenie ryzyka rozwoju tocznia noworodków</p>	<p>użyteczność leku można przenieść z licznych badań w TRU i na podstawie praktyki klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> - chlorochina w stosunku do hydroksychlorochiny wykazuje więcej działań niepożądanych z przewodu pokarmowego i okulistycznych 	<p>dowodami naukowymi z badań w innych chorobach tkanki łącznej, o podobnym obrazie klinicznym i przebiegu. Lek jest stosowany w łagodnych i średnio aktywnych postaciach tych chorób (zapalenie stawów, błon surowiczych, objawach skórnych, objawach suchości, zaburzeniach hematologicznych, zakrzepowo-zatorowych), a także w przypadkach terapii podtrzymującej, pozwalającej zredukować dawki glikokortykosteroidów. Lek ma ustaloną pozycję w opiece nad ciężarną z chorobą autoimmunizacyjną zabezpieczając przed zaostrzeniami choroby oraz zmniejszając ryzyko rozwinięcia tocznia noworodków.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>Choroby autoimmunizacyjne to bardzo heterogenna grupa schorzeń, do której należy wiele jednostek chorobowych. Choć chlorochina jest skuteczna tylko w niektórych z tych chorób, przy braku dokładnego sprecyzowania, o jakie jednostki chodzi, w pełni popieram możliwość refundacji chlorochiny w tym wskazaniu. Chlorochina w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi jest stosunkowo mało toksyczna i nierzadko rekomendowana jest jako leczenie pierwszego rzutu, jeszcze przed wdrożeniem bardziej agresywnych metod terapii.</p>	<p>Brak</p>	<p>Popieram objęcie chlorochiny refundacją w tym wskazaniu.</p>

Tabela 10. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
Porfira skórna późna		
Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Chlorochina, poza upustami krwi i stosowaniem deferoksaminy, jest jedyną metodą skutecznego leczenia porfirii skórnej późnej. Podstawową zaletą chlorochiny jest możliwość stosowania leku w trybie ambulatoryjnym.	Lek wymaga monitorowania funkcji wątroby, ale stosowany w niskich dawkach może być uznany za bezpieczny i dlatego może być stosowany w lecznictwie ambulatoryjnym
Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL		
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Opinia jest opinią własną. Nie ma dobrych z badań klinicznych randomizowanych z podwójnie ślepą próbą leku chlorochina w pozostałych chorobach autoimmunizacyjnych. Doświadczenie własne jak i kolegów reumatologów oraz opisy w literaturze wskazują na jej pozytywne działanie. Poza tym są dowody naukowe, że jej stosowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia miażdżycy oraz epizodów sercowo-naczyniowych, oraz wystąpienie cukrzycy typu II.	Ważnym działaniem niepożądanym są zmiany występujące w siatkówce. Jednak są opracowane rekomendacje dotyczące oceny okulistycznej w trakcie leczenia chlorochiną, które to ryzyka znacznie zmniejszają uszkodzenie siatkówki związane z możliwym odkładaniem się w niej depozytów leku. Badanie okulistyczne jest wymagane na początku terapii i po 6-12 miesiącach leczenia. W podsumowaniu należy stwierdzić, że leki przeciwmalaryczne są bezpieczne, a ich stosowanie przynosi więcej klinicznych korzyści niż ryzyka wystąpienia powikłań.
Prof. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Lek ma znaczenie uzupełniające do terapii zasadniczej przeciwzapalnej i immunosupresyjnej, jednak jego rola jest podkreślana ze względu na wpływ regulujący zaburzenia metaboliczne (lipidowe, węglowodanowe, gospodarki kostnej), układu krzepnięcia i immunologiczne Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibodies to phospholipid bilayers. Blood 2008; 112:1687–1695 Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. Blood 2010; 115:2292–2299. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. JAMA. 2014 Jul 16;312(3):249-58. doi: 10.1001/jama.2014.7682	Lek jest uważany za bezpieczny, z małą częstością działań niepożądanych, choć należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (zwłaszcza w przebiegu ostrego, poalkoholowego uszkodzenia wątroby) lub nerek, u osób z chorobą alkoholową. Należy unikać stosowania chlorochiny u osób z zaburzeniami czynności siatkówki (z wyjątkiem ostrej fazy zmnicy), u pacjentów z zaburzeniami w obrazie krwi, a także u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (niedokrwistość hemolityczna, fawizm) oraz w ciężkich zaburzeniach żołądka i jelit (na podst. ChPL)
Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Chlorochina wykazuje korzystne działanie terapeutyczne w niektórych schorzeniach autoimmunizacyjnych	Chlorochina należy do jednych z bezpieczniejszych leków o działaniu immunomodulującym/immunosupresyjnym. Jest zdecydowanie bezpieczniejsza niż wiele innych metod stosowanych w leczeniu tych jednostek chorobowych.

Tabela 11. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
Porfira skórna późna	
Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Korzyści zdecydowanie przewyższają ewentualne ryzyko stosowania chlorochiny w tym wskazaniu
Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Stosowanie chlorochiny zmniejsza bóle stawowe i mięśniowe, zapalenie stawów, zmiany skórne, zmęczenie, ale także kontroluje objawy systemowe choroby takie jak zapalenie osierdzia lub opłucnej. Podawanie krótko i długotrwałe obniża stężenie cholesterolu, wywołuje efekt przeciwpłytkowy zmniejszając ryzyko choroby sercowo-naczyniowej. Nie mniej badanie okulistyczne jest wymagane na początku terapii i po 6-12 miesiącach leczenia. W podsumowaniu należy stwierdzić, że leki przeciwmalaryczne są bezpieczne, a ich stosowanie przynosi więcej klinicznych korzyści niż ryzyka.
Prof. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Opinia własna: relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wypada na korzyść leku: opisywane działania niepożądane są obserwowane rzadko a każdy pacjent przyjmujący lek ma obowiązek regularnych kontroli okulistycznych i laboratoryjnych oceniających funkcje wątroby i szpiku; przed włączeniem leku okulista rutynowo ocenia czy nie występują przeciwwskazania do terapii
Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	O ile lek okaże się skuteczny u danego pacjenta, to korzyści zdecydowanie przewyższają ewentualne ryzyko stosowania chlorochiny w tym wskazaniu.

Tabela 12. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania chlorochiny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Alternatywne technologie medyczne
Porfira skórna późna	
Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Upusty krwi cechują się podobną skutecznością kliniczną. Należą do procedur, które muszą być wykonywane w warunkach szpitalnych
Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	
Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko - Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Innym lekiem z tej grupy jest hydroksychlorochina dostępna na rynku polskim za pełną odpłatnością. Jest uznawana za lek mniej toksyczny. Z tym lekiem w Polsce reumatolodzy mają mniejsze doświadczenie.
Prof. dr hab. n. med. Marzena Olesińska Konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Hydroksychlorochina – o lepszym profilu bezpieczeństwa choć mniejszej skuteczności w stosunku do chlorochiny (Scherbel 1958 Avina-Zubieta 1998, Easterbrook 1999, Wang 1999, Avina-Zubieta 1995.).
Prof. dr hab. n. med. Joanna Maj - Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Leki immunosupresyjne cechują się różnorodną skutecznością kliniczną w zależności od jednostki chorobowej, w której są stosowane, trudno zatem porównać skuteczność innych metod leczenia bez wskazania, o jaką konkretnie jednostkę chorobową chodzi. .

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli 13. przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej, zawierających chlorochinę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 lutego 2017 r. Chlorochina dostępna jest za odpłatnością 30% dla pacjentów.

Tabela 13. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających chlorochinę w na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 sierpnia 2016 r.

Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestacyjne objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty
Arechin, tabl., 250 mg, 30 tabl., 5909991139582	192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	14,26	14,97	19,46	19,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; porfiria skórna późna	30%	5,84

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

4.1.1. Porfiria skórna późna

Otrzymano dane NFZ (pismo znak: DGL.036.11.2017 2017.9562.MB z 22.02.2017 r.) dotyczące wydatków na finansowanie chlorochiny ze środków publicznych w Polsce w leczeniu porfirii skórnej późna (ICD-10: E80.1 - porfiria skórna późna). Koszty refundacji przedmiotowych produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorochina w latach 2014–2016 zestawiono w tabelach poniżej.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ, chlorochina we wskazaniu określonym kodem ICD-10: E80.1 - porfiria skórna późna była stosowana przez odpowiednio 15 oraz 16 pacjentów w roku 2015 i 2016, natomiast koszty refundacji chlorochiny wynosiły ok. 572 zł w 2015 r. oraz 422 zł w 2016 r.

Tabela 14. Liczba pacjentów stosujących substancję czynną chlorochina oraz koszty jej finansowania (w podziale produkty lecznicze) w ramach refundacji aptecznej we wszystkich refundowanych wskazaniach w latach 2014-2016.

Substancja czynna	Kod EAN	Liczba pacjentów	Wartość refundacji [zł]	Liczba pacjentów	Wartość refundacji [zł]	Liczba pacjentów	Wartość refundacji [zł]
		2014		2015		2016	
chloroquinum	5909991139582*	0	0	15	572,04	16	422,22

* produkt leczniczy Arechin, tabl., 250 mg, 30 tabl., 5909991139582

4.1.2. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

Otrzymano dane NFZ (pismo znak: DGL.036.11.2017 2017.9562.MB z 22.02.2017 r.) dotyczące wydatków na finansowanie ze środków publicznych oraz liczby pacjentów stosujących chlorochinę (produkt leczniczy Arechin) w Polsce we wszystkich refundowanych wskazaniach.

W celu uzyskania danych dla analizowanego wskazania, wyodrębniono grupę pacjentów, u których wystąpiło rozpoznanie chorób o podłożu autoimmunologicznym innych niż określone ChPL Arechin (rozpoznanie wg ICD-10) w latach 2014-2016 (szczegóły w Tabela 15) oraz zestawiono ww. dane z danymi pacjentów, którym w refundacji otwartej (refundacja apteczna) zrefundowano leki zawierające substancję czynną chlorochina. Uzyskano część wspólną obu zbiorów.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ w zakresie uwzględnionych wskazań, tj. choroby o podłożu autoimmunologicznym inne niż określone ChPL Arechin, w latach 2014-2016 chlorochina stosowana była u 32 923 pacjentów. Koszty refundacji chlorochiny w latach 2015-2016 wynosiły ok. 1 497 407 zł.

Ograniczenia:

Ze względu na formę otrzymanych danych liczby pacjentów i kwoty refundacji ww. leków (wg unikalnych niepowtarzających się numerów PESEL) w powiązaniu z żądanymi rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 nie było możliwe do określenia w sposób bezpośredni. Baza danych o sprzedaży aptecznej nie jest powiązana z bazą danych zawierającą świadczenia i rozpoznania wg ICD-10. W celu uzyskania przybliżonych rezultatów zastosowano uproszczenie logiczne polegające na założeniu, że skoro wystąpiło dane rozpoznanie w zadanym okresie czasu i skoro w tym okresie nastąpiła refundacja leku aptecznego dla danego pacjenta, to domniemywać można, że dany pacjent był leczony w określonym rozpoznaniu danym lekiem, jednak bez precyzyjnego

powiązania daty diagnozy z datą wystawienia recepty. Ponadto, należy mieć na uwadze fakt, że u danego pacjenta może wystąpić nie tylko jedno rozpoznanie, co wpływa na uzyskany wynik. Poza tym, analizę wykonano według kodów ICD-10 wyselekcjonowanych dla rozpoznai chorób pochodzenia autoimmunologicznego innych niż określone w ChPL produktu leczniczego Arechin (tab.12). Wskazania oraz przypisane im kody ICD-10 uzyskano na podstawie przeglądu literatury oraz wskazań ekspertów, przy czym należy mieć na uwadze trudności związane ze ścisłym przypisaniem kodu ICD-10 do każdego z ocenianych wskazań. Przyjęcie opisanych powyżej założeń powoduje, że osiągnięty w ten sposób wynik wiąże się z dużą niepewnością.

Dodatkowo w otrzymanych danych NFZ brak jest danych dotyczących rozpoznai chorób pacjentów leczących się w gabinetach prywatnych u lekarzy posiadających umowy na wystawianie recept refundowanych, ponieważ ordynacja ta nie jest sprawozdawana jako świadczenie, a więc kod ICD-10 tych pacjentów w NFZ w ogóle się nie pojawia. Biorąc pod uwagę ww. ograniczenia żądane dane zostały pozyskane przy zastosowaniu przedstawionej poniżej przybliżonej metodologii obliczeń.

Tabela 15. Szczegółowe zestawienie rozpoznai określonych kodem ICD-10 uwzględnionych w analizie w zakresie chorób o podłożu autoimmunologicznym innych niż określone ChPL.

KOD ICD-10	Rozpoznanie
A18.7	GRUŻLICA NADNERCZY (E35.1*)
D51.0	NIEDOKRWISTOŚĆ Z NIEDOBORU WITAMINY B12 SPOWODOWANA NIEDOBOREM CZYNNIKA WEWNĘTRZEGO
D59	NABYTA NIEDOKRWISTOŚĆ HEMOLITYCZNA
D59.1	INNE NIEDOKRWISTOŚCI AUTOIMMUNOHEMOLITYCZNE
D68.8	INNE OKREŚLONE ZABURZENIA KRZEPNIĘCIA
D69	PLAMICA I INNE SKAZY KRWOTOCZNE
D69.0	PLAMICA ALERGICZNA
D69.1	JAKOŚCIOWE DEFEKTY PŁYTEK
D69.2	INNE SKAZY NIEMAŁOPŁYTKOWE
D69.3	SAMOISTNA PLAMICA MAŁOPŁYTKOWA
D69.4	INNE PIERWOTNE MAŁOPŁYTKOWOŚCI
D69.5	MALOPLYTKOWOŚĆ WTÓRNA
D69.6	MALOPLYTKOWOŚĆ, NIE OKREŚLONA
D69.8	INNE OKREŚLONE SKAZY KRWOTOCZNE
D69.9	SKAZY KRWOTOCZNE, NIE OKREŚLONE
D86	SARKOIDOZA
D86.0	SARKOIDOZA PŁUCNA
D86.1	SARKOIDOZA WĘZŁÓW CHŁONNYCH
D86.2	SARKOIDOZA PŁUCNA WSPÓLISTNIEJĄCA Z SARKOIDOZĄ WĘZŁÓW CHŁONNYCH
D86.3	SARKOIDOZA SKÓRNA
D86.8	SARKOIDOZA INNYCH NARZĄDÓW ORAZ WIELONARZĄDOWA
D86.9	SARKOIDOZA, NIE OKREŚLONA
D89.1	KRIOGLOBULINEMIA
E05.0	TYREOTOKSYKOZA Z ROZLANYM WOLEM
E06.3	ZAPALENIE TARCZYCY AUTOIMMUNOLOGICZNE
E10	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA
E10.0	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (ZE ŚPIACZKA)
E10.1	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z KWASICĄ KETONOWĄ)
E10.2	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAMI NERKOWYMI)
E10.3	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAMI OCZNYMI)
E10.4	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAMI NEUROLOGICZNYMI)
E10.5	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z POWIKŁANIAMI W ZAKRESIE KRAŻENIA OBWODOWEGO)
E10.6	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z INNYMI OKREŚLONYMI POWIKŁANIAMI)
E10.7	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z WIELOMA POWIKŁANIAMI)
E10.8	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (Z NIEOKREŚLONYMI POWIKŁANIAMI)
E10.9	CUKRZYCA INSULINOZALEŻNA (BEZ POWIKŁAŃ)
E27.1	PIERWOTNA NIEWYDOLNOŚĆ KORY NADNERCZY
E31	ZABURZENIA WIELOGRUCZOŁOWE
E31.0	WIELOGRUCZOŁOWA NIEWYDOLNOŚĆ AUTOIMMUNOLOGICZNA
E31.8	INNE ZABURZENIA WIELOGRUCZOŁOWE
E70.3	BIELACTWO /ALBINIZM/
G35	STWARDNIENIE ROZSIANE
G61.0	ZESPÓŁ GULLAINA-BARREGO
G70	MIASTENIA CIĘŻKA RZEKOMOPORAŻNA /MYASTHENIA GRAVIS/ I INNE ZABURZENIA NERWOWO-MIĘŚNIOWE
G70.0	MIASTENIA CIĘŻKA RZEKOMOPORAŻNA
G70.1	TOKSYCZNE ZABURZENIA NERWOWO-MIĘŚNIOWE
G70.2	MIASTENIA WRODZONA I WIEKU ROZWOJOWEGO
G70.8	INNE OKREŚLONE ZABURZENIA MIĘŚNIOWO-NERWOWE
G70.9	ZABURZENIA MIĘŚNIOWO-NERWOWE, NIE OKREŚLONE
H02.7	INNE ZMIANY ZWYRODNIENIOWE POWIEK I TKANEK OTACZAJĄCYCH GAŁKĘ OCZNĄ
ICD 10	rozpoznanie

K29	ZAPALENIE ŻOŁADKA I DWUNASTNICY
K29.0	OSTRE KRWOTOCZNE ZAPALENIE ŻOŁADKA
K29.1	INNE OSTRE ZAPALENIE ŻOŁADKA
K29.3	PRZEWLEKŁE POWIERZCHOWNE ZAPALENIE ŻOŁADKA
K29.4	PRZEWLEKŁE ZANIKOWE ZAPALENIE ŻOŁADKA
K29.5	PRZEWLEKŁE ZAPALENIE ŻOŁADKA, NIE OKREŚLONE
K29.6	INNE ZAPALENIA ŻOŁADKA
K29.7	ZAPALENIE ŻOŁADKA, NIE OKREŚLONE
K29.9	ZAPALENIE ŻOŁADKA I DWUNASTNICY, NIE OKREŚLONE
K50	CHOROBA CROHNA /ODCINKOWE ZAPALENIE JELITA/
K50.0	CHOROBA CROHNA JELITA CIENKIEGO
K50.1	CHOROBA CROHNA JELITA GRUBEGO
K50.8	INNE POSTACIE CHOROBY CROHNA
K50.9	CHOROBA CROHNA, NIE OKREŚLONA
K51	WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO
K51.0	WRZODZIEJĄCE (PRZEWLEKŁE) ZAPALENIE JELITA CIENKIEGO I GRUBEGO
K51.1	WRZODZIEJĄCE (PRZEWLEKŁE) ZAPALENIE JELITA KRETEGO I GRUBEGO
K51.2	WRZODZIEJĄCE (PRZEWLEKŁE) ZAPALENIE PROSTNICY
K51.3	WRZODZIEJĄCE (PRZEWLEKŁE) ZAPALENIE PROSTNICY I ESICY
K51.4	RZEKOMA POLIPOWATOŚĆ JELITA GRUBEGO
K51.5	ŚLUZOWE ZAPALENIE PROSTNICY I OKREŻNICY
K51.8	INNE WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO
K51.9	WRZODZIEJĄCE ZAPALENIE JELITA GRUBEGO, NIE OKREŚLONE
K73.2	PRZEWLEKŁE AKTYWNE ZAPALENIE WĄTROBY NIESKLASYFIKOWANE GDZIE INDZIEJ
K74.3	PIERWOTNA MARSKOŚĆ ŻOŁCIOWA
K83.0	ZAPALENIE DRÓG ŻOŁCIOWYCH
L10.0	PECHERZYCA ZWYKŁA
L40	ŁUSZCZYCA
L40.0	ŁUSZCZYCA POSPOLITA
L40.1	ŁUSZCZYCA KROSTKOWA UOGÓLNIONA
L40.2	ZAPALENIE CIĄGŁE KROSTKOWE KONCZYŃ /ACRODERMATITIS CONTINUA/
L40.3	ŁUSZCZYCA KROSTKOWA DŁONI I PODESZW
L40.4	ŁUSZCZYCA GRUDKOWA
L40.5	ŁUSZCZYCA STAWOWA (M07.0-M07.3, M09.0)
L40.8	INNA ŁUSZCZYCA
L40.9	ŁUSZCZYCA, NIE OKREŚLONA
L41	PRZYŁUSZCZYCA /PARAPSORIASIS/
L41.0	PRZYŁUSZCZYCA OSTRA /PITYRIASIS LICHENOIDES ET VARIOLIFORMIS ACUTA/
L41.1	PRZYŁUSZCZYCA PRZEWLEKŁA /PITYRIASIS LICHENOIDES CHRONICA/
L41.2	LYMPHOMATOID PAPULOSIS
L41.3	PRZYŁUSZCZYCA PLACKOWATA DROBNOOGNISKOWA
L41.4	PRZYŁUSZCZYCA PLACKOWATA WIELKOOGNISKOWA
L41.8	INNA PRZYŁUSZCZYCA
L41.9	PRZYŁUSZCZYCA, NIE OKREŚLONA
L63	ŁYSIENIE PLACKOWATE
L63.0	ŁYSIENIE (GŁOWY) CAŁKOWITE
L63.1	ŁYSIENIE UOGÓLNIONE
L63.2	WYŁYSIENIE PASMOWATE /OPHIASIS/
L63.8	INNE ŁYSIENIE PLACKOWATE
L63.9	ŁYSIENIE PLACKOWATE, NIE OKREŚLONE
L80	BIELACTWO /MITILIGO/
L99.8	INNE OKREŚLONE SCHORZENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ W PRZEBIEGU CHOROÓB SKLASYFIKOWANYCH GDZIE INDZIEJ
M07	ARTROPATIE TOWARZYSZĄCE ŁUSZCZYCY I CHOROBY JELIT
M07.0	ŁUSZCZYCOWA ARTROPATIA Z DOMINUJĄCYMI ZMIANAMI W STAWACH MIĘDZYPALICZKOWYCH DAŁSZYCH
M07.1	OKALECZAJĄCE ZAPALENIE STAWÓW (L40.5)
M07.2	ŁUSZCZYCOWA SPONDYLOARTROPATIA (L40.5)
M07.3	INNE ŁUSZCZYCOWE ARTROPATIE (L40.5)
M07.4	ARTROPATIA TOWARZYSZĄCA CHOROBY CROHNA
M07.5	ARTROPATIA W PRZEBIEGU WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO
M07.6	INNE ARTROPATIE TOWARZYSZĄCE CHOROBY JELIT
M12.3	REUMATYZM PALINDROMICZNY
M30	GUZKOWE ZAPALENIE TĘTNIC I CHOROBY POKREWNE
M30.8	INNE CHOROBY ZWIĄZANE Z GUZKOWYM ZAPALENIEM NACZYŃ
M31	INNE MARTWICZE CHOROBY NACZYŃ
M31.0	ALERGICZNE ZAPALENIE NACZYŃ
M31.4	ZESPÓŁ ŁUKU AORTY /ZESPÓŁ TAKAYASU/
M31.5	OLBRZYMIOKOMÓRKOWE ZAPALENIE TĘTNIC ZE WSPÓLISTNIENIEM POLIMIALGII REUMATYCZNEJ
M33	ZAPALENIE SKÓRNO-WIELOMIĘŚNIOWE
M33.0	MŁODZIENCZE ZAPALENIE SKÓRNO-MIĘŚNIOWE

M33.1	INNE ZAPALENIA SKÓRNO-MIĘŚNIOWE
M33.2	ZAPALENIE WIELOMIĘŚNIOWE
M33.9	ZAPALENIA SKÓRNO-WIELOMIĘŚNIOWE, NIE OKREŚLONE
M34	TWARDZINA UKŁADOWA
M34.0	POSTĘPUJĄCA TWARDZINA UOGÓLNIONA
M34.1	ZESPÓŁ CR(E)ST
M34.2	TWARDZINA UKŁADOWA INDUKOWANA LEKAMI I ŚRODKAMI CHEMICZNYMI
M34.8	INNE POSTACIE STWARDNIENIA UKŁADOWEGO
M34.9	TWARDZINA UKŁADOWA, NIE OKREŚLONA
M35	INNE UKŁADOWE ZAJĘCIE TKANKI ŁĄCZNEJ
M35.0	ZESPÓŁ SUCHOSCI /ZESPÓŁ SJZGRENA/
M35.1	INNE ZESPOŁY NAKŁADAJĄCE SIE
M35.2	CHOROBA BEHCETA
M35.3	POLIMIALGIA REUMATYCZNA
M35.4	ROZLANE (EOZYNOFILOWE) ZAPALENIE POWIĘZI
M35.5	WIELOOGNISKOWE ZWŁÓKNIENIE POWIĘZI
M35.6	NAWRACAJĄCE ZAPALENIE PODŚCİÓŁKI TŁUSZCZOWEJ /ZESPÓŁ WEBER-CHRISTIANA/
M35.7	ZESPÓŁ NADMIERNEJ RUCHOMOŚCI
M35.8	INNE OKREŚLONE UKŁADOWE ZAJĘCIE TKANKI ŁĄCZNEJ
M35.9	UKŁADOWE ZAJĘCIE TKANKI ŁĄCZNEJ, NIE OKREŚLONE
M36	UKŁADOWE CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ W PRZEBIEGU INNYCH SCHORZEŃ SKLASYFIKOWANYCH GDZIE INDZIEJ
M36.0	ZAPALENIE SKÓRNO-(WIELO)MIĘŚNIOWE W PRZEBIEGU CHORÓB NOWOTWOROWYCH (C00-D48)
M36.1	ARTROPATIA W PRZEBIEGU CHORÓB NOWOTWOROWYCH (C00-D48)
M36.3	ARTROPATIA W PRZEBIEGU INNYCH CHORÓB HEMATOLOGICZNYCH (D50-D76)
M36.4	ARTROPATIA W PRZEBIEGU REAKCJI ALERGICZNYCH SKLASYFIKOWANYCH GDZIE INDZIEJ
M36.8	UKŁADOWE CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ W PRZEBIEGU INNYCH SCHORZEŃ SKLASYFIKOWANYCH GDZIE INDZIEJ
N08.5	ZABURZENIA KŁĘBUSZKÓW NERKOWYCH W PRZEBIEGU UKŁADOWYCH CHORÓB TKANKI ŁĄCZNEJ

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnej chlorochina w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL oraz w leczeniu porfirii skórnej późnej.

Dodatkowe informacje:

Chlorochina w ocenianym wskazaniu była już przedmiotem oceny Agencji, raporty nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, marzec 2015 oraz AOTM-RK-434-1/2014, „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, styczeń 2014 r. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższych opracowań.

Problem zdrowotny

Porfiringa skórna późna (PCT) jest chorobą metaboliczną spowodowaną niedoborem dekarboksylazy uroporfirynogenu III. PCT może być wynikiem zaburzeń dziedzicznych autosomalnie dominująco lub nabytych, wynikających z niedoboru dekarboksylazy uroporfirynogenu, co prowadzi do gromadzenia się uroporfiryny i porfiryny 7-karboksylowej. W hepatocytach gromadzi się w nadmiarze żelazo.

Choroby autoimmunizacyjne charakteryzują się przewlekłym przebiegiem z okresami zaostrzeń i remisji. W wielu przypadkach prowadzą one do trwałego inwalidztwa, a nawet zgonu. Nieodłącznym elementem tej grupy schorzeń jest obecność antygenów będących integralnymi komponentami komórek własnych i produkowanych w celu eliminacji autoprzeciwciał. Choroba autoimmunizacyjna stanowi specyficzny, nieprawidłowy rodzaj odpowiedzi immunologicznej organizmu, skierowanej przeciwko antygenom własnego organizmu.

Oceniana technologia medyczna

Chlorochina

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw malarii, pochodne aminochinoliny, P01BA01

Mechanizm działania: Chlorochinę wykorzystuje się w dermatologii i reumatologii jako środek przeciwzapalny w kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło. Mechanizm działania chlorochiny w tych chorobach jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega na: hamowaniu fosfolipazy A₂ działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszania pobudzania limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał. Chlorochina łączy się z porfirynami i ułatwia ich wydalanie z moczem. Chlorochina ma również powinowactwo do melaniny i innych barwników, co może być przyczyną retinopatii występującej podczas długotrwałego podawania leku. Chlorochina powoduje zmniejszenie filtracji i retencji Na⁺ i Cl⁻ oraz zwiększenie stężenia aldestoronu.

Chlorochina wskazany jest do leczenia następujących chorób:

- Zimnica – zapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące w zimnicy wywoływanej przez *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy *Plasmodium falciparum*.
- Pełzakowica i ropień wątroby wywołane przez *Entamoeba histolytica*, zwykle w skojarzeniu z lekami przeciw pełzakom działającym w świetle jelita (jako lek drugiego rzutu, jeśli metronidazol okazał się nieskuteczny lub niedostępny).
- Różne postacie tocznia rumieniowatego, postać układowa (SLE), przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE).
- Reumatoidalne zapalenie stawów

Alternatywne technologie medyczne

Porfiring skórna późna: na podstawie analizy odnalezionych doniesień naukowych oraz otrzymanej opinii eksperckiej, podstawową technologią alternatywną dla chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej późnej stanowią upusty krwi (flebotomia); nie mogą one być jednak stosowane u wszystkich pacjentów (anemia, zaburzenia układu krwionośnego).

Choroby autoimmunizacyjne: na podstawie analizy odnalezionych doniesień naukowych oraz otrzymanych opinii eksperckich, w leczeniu chorób o podłożu autoimmunizacyjnych w zależności od dominujących objawów chorobowych stosuje się wiele różniących się między sobą metod terapeutycznych, m.in. leczenie substytucyjne, glikokortykosteroidy, leczenie immunosupresyjne (w tym niebiologiczne i biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Chlorochina zaliczana jest do grupy niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). Wśród innych leków DAMRD stosowanych w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych mogących stanowić potencjalne technologie alternatywne dla chlorochiny wymienia się m.in.: hydroksychlorochinę, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, sulfasalazynę, azatioprynę, cyklosporynę.

Podstawową technologią alternatywną dla chlorochiny w leczeniu rozpatrywanego wskazaniu należy uznać inny lek przeciwmalaryczny o podobnym profilu farmakologicznym – hydroksychlorochinę. Niemniej jednak, hydroksychlorochina nie posiada obecnie ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwaPorfiring skórna późna:

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej późnej, przez wykonanie przeglądu literatury z zastosowaniem daty odcięcia i ograniczeniem się do publikacji wydanych po 02.2015 r. W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez), niezależnych raportów HTA ani randomizowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie chlorochiny w leczeniu porfirii skórnej. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 opis przypadku (Dziankowska- Bartkowiak 2015).

Dziankowska- Bartkowiak 2015

Opis diagnostyki i leczenia 64-letniej pacjentki, która zgłosiła się do poradni dermatologicznej z powodu stwardnień skóry barwy woskowej w okolicy dekoltu, hipertrychozy okolicy skroni oraz pojedynczych prosaków i nadżerek na grzbietach rąk. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano PCT. W terapii przedstawionej chorej zastosowano krwiopusty i chlorochinę w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu. Uzyskano poprawę – zmniejszyło się brunatne zabarwienie skóry, a także stwardnienie w okolicy obojczyków i dekoltu oraz osiągnięto normalizację stężenia porfiryn w dobowej zbiórce moczu.

Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL¹

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację wyszukiwania dowodów w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL produktów zawierających substancję czynną chlorochina przez wykonanie przeglądu literatury z zastosowaniem daty odcięcia i ograniczeniem się do publikacji wydanych po 02.2015 r. Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Arechin, chlorochina zarejestrowana jest w leczeniu różnych postaci toczenia rumieniowatego, postaci układowej (SLE), przewlekłej i toczenia rumieniowatego krążkowego (DLE) oraz w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. W związku z tym z analizy wyłączona badania dotyczące powyższej populacji.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez), niezależnych raportów HTA ani randomizowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie chlorochiny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnymi innymi niż określone w ChPL. Nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu w zakresie oceny skuteczności w ocenianym wskazaniu. Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie retrospektywne oceniające częstość występowania retinopatii u pacjentów stosujących chlorochinę (Tangtavorn 2016) oraz 4 opisy przypadków odnoszące się do profilu bezpieczeństwa stosowania chlorochiny (Bogaczewicz 2016, Pavsic 2016, Ganne 2015, Talabucon 2016).

Tangtavorn 2016: retrospektywne badanie, którego celem była ocena częstości oraz czynników ryzyka występowania retinopatii u dorosłych pacjentów stosujących chlorochinę i hydroksychlorochinę w leczeniu chorób reumatycznych. Leczenie chlorochiną stosowano ogółem u 173 pacjentów, w przebiegu: reumatoidalnego zapalenia stawów (n=63), toczenia rumieniowatego układowego (n=63), zespołu Sjögrena (n=23) oraz innych chorób tkanki łącznej (n=24). Rozwój retinopatii odnotowano u 14/173 (8,09%) pacjentów leczonych chlorochiną przez okres 139-2022 dni. Wiek pacjentów wynosił 27-65 lat. Wyniki analizy zależności występowania retinopatii vs trwanie terapii wskazały na możliwość wystąpienia retinopatii już po 4 miesiącach stosowania leku oraz możliwość jej rozwoju w ciągu pierwszych 3 lat stosowania leczenia.

W odnalezionych opisach przypadków raportowano o wystąpieniu w czasie leczenia chlorochiną następujących zdarzeń niepożądanych: zaburzenia podobne zaburzeniom paranoidalnym (Bogaczewicz 2016), kardiomiopatia (Pavsic 2016), retinopatia (Ganne 2015), nadciśnienie tętnicze oraz udar niedokrwienny (Talabucon 2016).

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Otrzymano dane NFZ (pismo znak: DGL.036.11.2017 2017.9562.MB z 22.02.2017 r.) dotyczące wydatków na finansowanie ze środków publicznych oraz liczby pacjentów stosujących chlorochinę (produkt leczniczy Arechin) w Polsce w leczeniu porfirii skórnej oraz we wszystkich refundowanych wskazaniach.

Porfiria skórna późna: zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ, chlorochina we wskazaniu określonym kodem ICD-10: E80.1 - porfiria skórna późna była stosowana przez odpowiednio 15 oraz 16 pacjentów w roku 2015 i 2016, natomiast koszty refundacji chlorochiny wynosiły ok. 572 zł w 2015 r. oraz 422 zł w 2016 r.

Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

W celu uzyskania danych dla analizowanego wskazania, wyodrębniono grupę pacjentów, u których wystąpiło rozpoznanie chorób o podłożu autoimmunologicznym innych niż określone ChPL Arechin (rozpoznanie wg ICD-10) w latach 2014-2016 (szczegóły w Tabela 15) oraz zestawiono ww. dane z danymi pacjentów, którym w refundacji otwartej (refundacja apteczna) zrefundowano leki zawierające substancję czynną chlorochina. Uzyskano część wspólną obu zbiorów.

Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ w zakresie uwzględnionych wskazań, tj. choroby o podłożu autoimmunologicznym inne niż określone ChPL Arechin, w latach 2014-2016 chlorochina stosowana była u 32 923 pacjentów. Koszty refundacji chlorochiny w latach 2015-2016 wynosiły ok. 1 497 407 zł.

Ograniczenia: ze względu na formę otrzymanych danych liczby pacjentów i kwoty refundacji ww. leków (wg unikalnych niepowtarzających się numerów PESEL) w powiązaniu z żądanymi rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 nie było możliwe do określenia w sposób bezpośredni. Baza danych o sprzedaży aptecznej nie jest powiązana z bazą danych zawierającą świadczenia i rozpoznania wg ICD-10. W celu uzyskania przybliżonych rezultatów zastosowano uproszczenie logiczne polegające na założeniu, że skoro wystąpiło dane rozpoznanie w danym okresie czasu i skoro w tym okresie nastąpiła refundacja leku aptecznego dla danego pacjenta, to domniemywać można, że dany pacjent był leczony w określonym rozpoznaniu danym lekiem, jednak bez precyzyjnego

¹ zgodnie z ChPL produktu leczniczego Arechin, chlorochina zarejestrowana jest w leczeniu różnych postaci toczenia rumieniowatego, postaci układowej (SLE), przewlekłej i toczenia rumieniowatego krążkowego (DLE) oraz w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

powiązania daty diagnozy z datą wystawienia recepty. Ponadto, należy mieć na uwadze fakt, że u danego pacjenta może wystąpić nie tylko jedno rozpoznanie, co wpływa na uzyskany wynik. Poza tym, analizę wykonano według kodów ICD-10 wyselekcjonowanych dla rozpoznania chorób pochodzenia autoimmunologicznego innych niż określone w ChPL produktu leczniczego Arechin. Wskazania oraz przypisane im kody ICD-10 uzyskano na podstawie przeglądu literatury oraz wskazań ekspertów, przy czym należy mieć na uwadze trudności związane ze ścisłym przypisaniem kodu ICD-10 do każdego z ocenianych wskazań. Przyjęcie opisanych powyżej założeń powoduje, że osiągnięty w ten sposób wynik wiąże się z dużą niepewnością.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Porfiring skórna późna: w ramach aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wytycznych dotyczących leczenia porfirii skórnej późnej.

Poniżej przedstawiono wyniki przeglądu rekomendacji na podstawie poprzedniego opracowania Agencji nr: AOTMiT-BOR-434-3/2015, „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Warszawa, marzec 2015.

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne dotyczące diagnostyki i leczenia porfirii skórnej późnej. Chlorochinę stosuje się w drugiej linii leczenia, u pacjentów, u których niezalecane jest wykonywanie flebotomii – anemia, choroby układu krwionośnego. Chlorochina zalecana jest w leczeniu porfirii późnej skórnej przez podręcznik „Wielka Interna” Szczeklika w przypadku przeciwwskazań do upustów krwi.

Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

W ramach wyszukiwania rekomendacji dla wskazania choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, na podstawie wskazań ekspertów zdecydowano o przeszukaniu zaleceń dotyczące leczenia mieszanej choroby tkanki łącznej, twardziny układowej, zespołu antyfosfolipidowego, zespołu Sjögrena, zapaleń skórno-mięśniowych, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, sarkoidozy, reumatyzmu palindromicznego, zapalenie tkanki tłuszczowej oraz niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania poniżej przedstawiono podsumowanie odnalezionych opracowań wytycznych w następujących wskazaniach:

Twardzina układowa i miejscowa: odnaleziono 1 opracowanie dotyczące leczenia twardziny układowej (BSR, BHPR 2016) oraz jedno twardziny miejscowej (Kreuter 2015). Wytyczne nie wymieniają chlorochiny ani hydroksychlorochiny jako opcji terapeutycznych w leczeniu twardziny układowej. W zakresie leczenia twardziny miejscowej chlorochina ani hydroksychlorochina nie są wymienione wśród podstawowych schematów leczenia. Wytyczne wskazują, iż istnieją doniesienia na temat przypadków skutecznego stosowania m.in. chlorochiny i hydroksychlorochiny, przy czym wskazują na możliwość ich stosowania wyłącznie w poszczególnych przypadkach, po starannym rozważeniu innych opcji terapeutycznych.

Nefropatia toczniowa: odnaleziono 1 opracowanie dotyczące leczenia nefropatii toczniowej (BSR 2015). Wytyczne wskazują, iż zastosowanie chlorochiny lub hydroksychlorochiny (opcja preferowana) zalecane jest u pacjentów z nefropatią toczniową (w sytuacji braku przeciwwskazań do stosowania) podczas indukcyjnej i podtrzymującej fazy leczenia (jednomyślny konsensus, dowody na poziomie B: badania obserwacyjne i eksperymentalne o niższej spójności oraz C: opisy przypadków).

Zespół Sjögrena: odnaleziono 5 opracowań wytycznych (Vivino 2016, SSF 2016, Carsons 2015, Valim 2015, Foulks 2015) dotyczących terapii zespołu Sjögrena, w tym jedna z zakresu leczenia suchości oczu związanej z zespołem Sjögrena (Foulks 2015). Żaden z odnalezionych dokumentów nie wymienia chlorochiny w terapii zespołu Sjögrena. Wytyczne wskazują natomiast na zastosowanie hydroksychlorochiny w pierwszej linii leczenia zapalnego bólu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu pierwotnego zespół Sjögrena.

Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe: odnaleziono 1 opracowanie dotyczące leczenia młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego (Enders 2016). Wytyczne nie wymieniają chlorochiny w terapii młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego. Wytyczne wymieniają hydroksychlorochinę jako jedną ze stosowanych opcji terapeutycznych u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie, przy czym wskazują na brak bezpośrednich badań w tym zakresie.

Terapia kobiet w ciąży i podczas okresu karmienia piersią z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby oraz kortykosteroidów: Wytyczne nie wymieniają chlorochiny wśród zalecanych leków modyfikujących przebieg choroby w terapii kobiet w ciąży i podczas okresu karmienia piersią. W zakresie stosowania hydroksychlorochiny, wytyczne wskazują, iż hydroksychlorochina pozostaje przeciwmalarycznym lekiem z wyboru u kobiet z chorobą reumatyczną planujących ciążę i wymagających leczenia w jej trakcie.

6. Źródła

- Bogaczewicz 2016** Bogaczewicz A. Chloroquine-induced subacute paranoid-like disorder as a complication of dermatological treatment. *International Journal of Dermatology* 2016; 55(12):1378-1380.
- BSR 2015** Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, de Albuquerque EM, Monticelo OA, Costallat LT, Latorre LC1, Sauma Mde F, Bonfá ES, Ribeiro FM. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis. *Rev Bras Reumatol.* 2015 Jan-Feb;55(1):1-21. doi: 10.1016/j.rbr.2014.09.008. Epub 2014 Nov 1.
- BSR, BHPR 2016** Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, Fligelstone K, Gompels LL, Griffiths B, Herrick AL, Pang J, Parker L, Redmond A, van Laar J, Warburton L, Ong VH; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Oct;55(10):1906-10.
- BSR, BHPR pregnancy 2016** Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, Arthanari S, Cunningham J, Flanders L, Moore L, Crossley A, Purushotham N, Desai A, Piper M, Nisar M7, Khamashta M, Williams D, Gordon C, Giles I; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Sep;55(9):1693-7.
- Carsons 2016** Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, Brennan MT, Ehlers W, Fox R, Scofield H, Hammitt KM, Birnbaum J, Kassan S, Mandel S. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jul 7. doi: 10.1002/acr.22968.
- ChPL Arechin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin, , tabl., 250 mg, 30 tabl., 5909991139582
- Dziankowska-Bartkowiak 2015** Dziankowska-Bartkowiak B. Sclerodermiform porphyria cutanea tarda in a 64-year-old woman. *Przegląd Dermatologiczny* 2015; 102(6):545-549.
- Enders 2016** Enders FB, Bader-Meunier B, Baildam E, et al, Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis, *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 11 August 2016
- EDF 2007** Porphyria Investigation Group A. Carrió, C. Herrero, M. Lecha, E. Margarit, A. Sánchez, A. Soler, J To-Figueras. Colaborador: C. Badenas. IDIBAPS - 5.110 Genètica European Dermatology Forum. Guidelines in classification, diagnosis, and treatment of the photodermatoses. 7. Endogenous: The (cutaneous) porphyrias 2007
- Foulks 2015** Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, Nelson JD, Nichols KK, Pflugfelder SC, Tanzer JM, Asbell P, Hammitt K, Jacobs DS. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf.* 2015 Apr;13(2):118-32.
- Ganne 2015** Ganne P. Chloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmology* 2015; 133(5):603-604
- Gutkowski 2008** Gutkowski K, Pluta A, Pluta A i wsp. Choroby o podłożu autoimmunizacyjnym. *Przew Lek* 2008; 6: 82-88.
- Interna Szczeklika 2015** P. Gajewski, *Interna Szczeklika 2015, Podręcznik chorób wewnętrznych, Medycyna Praktyczna.*
- Krauter 2016** Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Moinzadeh P, Kuhn A, Aberer E, Scharffetter-Kochanek K, Horneff G, Reil E, Weberschock T, Hunzelmann N. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Feb;14(2):199-216.
- Pavsic 2016** Pavsic N, Prokselj K. Shunt reversal due to deterioration of chloroquine-induced cardiomyopathy in a patient with primary Sjogren syndrome. *International Journal of Cardiology* 2016; 215(pp 145-146):15.
- Senatorski 2009** Senatroski G. *Immunologia kliniczna, Wydanie piąte, Lublin 2009*
- SSF 2016** The Sjögren's Syndrome Foundation Clinical Practice Guidelines Committee (CPGC): Carsons S, Parke A, Vivino F, Carteron N, Brasington R, Fox R, Kassan S, Scofield R.H, Birnbaum J, Mandel S, Ehlers W, Sankar V, Hammitt KM, Sjögren's Syndrome Foundation., *Arthritis Care & Research.* <https://www.sjogrens.org/home/research-programs/clinical-practice-guidelines>
- Talabucon 2016** Talabucon LP. Cardioembolic stroke secondary to paroxysmal atrial fibrillation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Proceedings of Singapore Healthcare* 2016; 25(3):194-195.
- Tangtavorn 2016** Tangtavorn N. Incidence of and risk factors for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy in Thai rheumatologic patients. *Clinical Ophthalmology* 2016; 10(pp 2179-2185):
- Valim 2015** Valim V, Fernandes Moça Trevisani V et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome, *Revista Brasileira de Reumatologia, Volume 55, Issue 5, September–October 2015, Pages 446-457*
- Vivino 2016** Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, Brennan MT, Forstot SL, Scofield RH, Hammitt KM. New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Aug;42(3):531-51.

7. Załączniki

7.1. Poprzednie opracowania

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację następujących dokumentów:

- AOTMiT-BOR-434-3/2015, „Chlorochina, metformina, wenlafaksyna w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Warszawa, marzec 2015
- AOTM-RK-434-1/2014, „Chlorochina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych”, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Warszawa, styczeń 2014 r.
- AOTM-OT-434-36/2013, Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, prednizolon, sulfasalazyna i takrolimus w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Warszawa, 14 listopada 2013 r.

7.2. Strategie wyszukiwania Agencji

7.3. Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL

MEDLINE 26.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#10	Search ((Chlorochin OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Aralen OR Arequin OR Arechine OR Chloroquine OR "Chloroquine"[Mesh] or chloroquin*)) AND (((Autoimmun*) AND Disease*)) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "psoriasis"[Mesh] or ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh] OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmune*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR "ulcerative colitis" OR "Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn's disease") OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR "autoimmune hemolytic anemia" OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura" OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "multiple sclerosis" OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR "Guillain-Barre Syndrome") OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis") OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Albinism"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]))) Filters: Publication date from 2015/02/01	142
#9	Search ((Chlorochin OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Aralen OR Arequin OR Arechine OR Chloroquine OR "Chloroquine"[Mesh] or chloroquin*)) AND (((Autoimmun*) AND Disease*)) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "psoriasis"[Mesh] or ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh] OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmune*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR "ulcerative colitis" OR "Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn's disease") OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR "autoimmune hemolytic anemia" OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura" OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "multiple sclerosis" OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR "Guillain-Barre Syndrome") OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis") OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Albinism"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh])))	2457
#8	Search (((Autoimmun*) AND Disease*)) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "psoriasis"[Mesh] or ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh] OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmune*)) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR "ulcerative colitis" OR "Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn's disease") OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR "autoimmune hemolytic anemia" OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR "Idiopathic Thrombocytopenic	620823

	Purpura") OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "multiple sclerosis") OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR "Guillain-Barre Syndrome") OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis") OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Albinism"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]))	
#7	Search (((((((((((((((((((((((((((((((("Autoimmune Diseases"[Mesh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[Mesh] OR ((thyroiditis OR thyroiditides) AND autoimmune)) OR "Graves Disease"[Mesh] OR ((graves OR basedow) AND disease)) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR "psoriasis"[Mesh] or ("diabetes mellitus" AND autoimmune)) OR "Addison Disease"[Mesh] OR ("addison disease" OR "addison's disease")) OR ("gastritis OR gastritides" AND autoimmun*) OR "Anemia, Pernicious"[Mesh] OR ((pernicious OR addison OR addison's) AND anemia)) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR "ulcerative colitis") OR "Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn's disease") OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[Mesh] OR "autoimmune hemolytic anemia") OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh] OR "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura") OR "Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "multiple sclerosis") OR "Guillain-Barre Syndrome"[Mesh] OR "Guillain-Barre Syndrome") OR "Myasthenia Gravis"[Mesh] OR "Myasthenia Gravis") OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[Mesh] OR "Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Dermatomyositis"[Mesh] OR "Pemphigus"[Mesh] OR "Albinism"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis, Biliary"[Mesh] OR "Cholangitis, Sclerosing"[Mesh]))	581338
#5	Search (Autoimmun*) AND Disease*	135222
#4	Search Disease*	5621143
#3	Search Autoimmun*	170426
#1	Search Chlorochin OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Aralen OR Arequin OR Arechine OR Chloroquine OR "Chloroquine"[Mesh] or chloroquin*	21776

MEDLINE 24.02.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
	Search (((((((((((((((((((((((((((((((("Antiphospholipid Syndrome"[Mesh] OR Antiphospholipid Syndrome) OR ((Antiphospholipid) AND Syndrom*) OR antiphospholipid antibody syndrome) OR (((antiphospholipid) AND antibody) AND syndrom*)) OR Hughes syndrome) OR ((Hughes) AND syndrom*)) OR APS) OR APLS)) OR (((Sarcoidosis) OR "Sarcoidosis"[Mesh] OR Besnier-Boeck-Schaumann Syndrome) OR sarcoidos*)) OR (((((mixed connective tissue disease) OR "Mixed Connective Tissue Disease"[Mesh] OR Sharp's syndrome) OR MCTD) OR (((mixe*) AND connectiv*) AND tissue) AND diseas*)) OR ((sharp*) AND syndrom*))))) AND ((Chlorochin OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Aralen OR Arequin OR Arechine OR Chloroquine OR "Chloroquine"[Mesh] or chloroquin*)) Filters: Publication date from 2015/02/01	22
	Search (((((((((((((((((((((((((((((((("Antiphospholipid Syndrome"[Mesh] OR Antiphospholipid Syndrome) OR ((Antiphospholipid) AND Syndrom*) OR antiphospholipid antibody syndrome) OR (((antiphospholipid) AND antibody) AND syndrom*)) OR Hughes syndrome) OR ((Hughes) AND syndrom*)) OR APS) OR APLS)) OR (((Sarcoidosis) OR "Sarcoidosis"[Mesh] OR Besnier-Boeck-Schaumann Syndrome) OR sarcoidos*)) OR (((((mixed connective tissue disease) OR "Mixed Connective Tissue Disease"[Mesh] OR Sharp's syndrome) OR MCTD) OR (((mixe*) AND connectiv*) AND tissue) AND diseas*)) OR ((sharp*) AND syndrom*))))) AND ((Chlorochin OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Aralen OR Arequin OR Arechine OR Chloroquine OR "Chloroquine"[Mesh] or chloroquin*))	291
	Search (((((((((((((((((((((((((((((((("Antiphospholipid Syndrome"[Mesh] OR Antiphospholipid Syndrome) OR ((Antiphospholipid) AND Syndrom*) OR antiphospholipid antibody syndrome) OR (((antiphospholipid) AND antibody) AND syndrom*)) OR Hughes syndrome) OR ((Hughes) AND syndrom*)) OR APS) OR APLS)) OR (((Sarcoidosis) OR "Sarcoidosis"[Mesh] OR Besnier-Boeck-Schaumann Syndrome) OR sarcoidos*)) OR (((((mixed connective tissue disease) OR "Mixed Connective Tissue Disease"[Mesh] OR Sharp's syndrome) OR MCTD) OR (((mixe*) AND connectiv*) AND tissue) AND diseas*)) OR ((sharp*) AND syndrom*))	58734
	Search (((((mixed connective tissue disease) OR "Mixed Connective Tissue Disease"[Mesh] OR Sharp's syndrome) OR MCTD) OR (((mixe*) AND connectiv*) AND tissue) AND diseas*)) OR ((sharp*) AND syndrom*)	6096
	Search (sharp*) AND syndrom*	3406
#21	Search (((mixe*) AND connectiv*) AND tissue) AND diseas*	2718
#20	Search MCTD	2631
#19	Search Sharp's syndrome	2574
#18	Search "Mixed Connective Tissue Disease"[Mesh]	1544
#17	Search mixed connective tissue disease	2557
#16	Search (((Sarcoidosis) OR "Sarcoidosis"[Mesh] OR Besnier-Boeck-Schaumann Syndrome) OR sarcoidos*	27847
#15	Search sarcoidos*	27825
#14	Search Besnier-Boeck-Schaumann Syndrome	27838
#13	Search "Sarcoidosis"[Mesh]	23100
#12	Search Sarcoidosis	27838
#11	Search Sarcoidosis Filters: Publication date from 2015/02/01	1865

#14	Search (((((((("Antiphospholipid Syndrome"[Mesh]) OR Antiphospholipid Syndrome) OR ((Antiphospholipid) AND Syndrom*)) OR antiphospholipid ant body syndrome) OR (((antiphospholipid) AND antibody) AND syndrom*)) OR Hughes syndrome) OR ((Hughes) AND syndrom*)) OR APS) OR APLS	25007
#10	Search APLS	591
#9	Search APS	14381
#8	Search (Hughes) AND syndrom*	3793
#7	Search Hughes syndrome	12846
#5	Search ((antiphospholipid) AND antibody) AND syndrom*	7183
#4	Search antiphospholipid antibody syndrome	9764
#3	Search (Antiphospholipid) AND Syndrom*	9821
#1	Search Antiphospholipid Syndrome	9764
#10	Search "Antiphospholipid Syndrome"[Mesh]	7075
#9	Search (Chlorochin OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Aralen OR Arequin OR Arechine OR Chloroquine OR "Chloroquine"[Mesh] or chloroquin*)	21847

EMBASE 26.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp chloroquine/	25455
2	"chloroquin*".af.	28048
3	chloroquine.af.	27264
4	Chlorochin.af.	30
5	Khingamin.af.	0
6	Chingamin.af.	2
7	Nivaquine.af.	402
8	Aralen.af.	197
9	Arequin.af.	0
10	Arechine.af.	2
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	28054
12	exp Guillain Barre syndrome/	11176
13	Guillain Barre syndrome.af.	12866
14	myasthenia gravis.af.	15193
15	exp myasthenia gravis/	14450
16	exp glomerulonephritis/	32933
17	glomerulonephritis.af.	37245
18	Anti-Glomerular Basement Membrane Disease.af.	241
19	systemic sclerosis.af.	21980
20	exp systemic sclerosis/	21422
21	exp dermatomyositis/	10930
22	dermatomyositis.af.	11653
23	pemphigus.af.	8694
24	exp pemphigus/	9114
25	exp albinism/	8477
26	albinism.af.	8278
27	psoriasis.af.	54097
28	exp psoriasis/	51155
29	exp Sjogren syndrome/	16851
30	Sjogren syndrome.af.	16867
31	autoimmune hepatitis.af.	10061
32	exp autoimmune hepatitis/	9286
33	exp biliary cirrhosis/	3232
34	biliary cirrhosis.af.	12545
35	sclerosing cholangitis.af.	10146
36	exp sclerosing cholangitis/	3091
37	exp Addison disease/	3414
38	Addison disease.af.	3456
39	((gastritis or gastritides) and autoimmun*).af.	1826
40	insulin dependent diabetes mellitus.af.	267081
41	exp insulin dependent diabetes mellitus/	89264
42	exp Graves disease/	15688
43	Graves disease.af.	17158
44	autoimmune thyroiditis.af.	6351
45	exp autoimmune thyroiditis/	13377
46	exp multiple sclerosis/	96197
47	multiple sclerosis.af.	102766

48	idiopathic thrombocytopenic purpura.af.	12352
49	exp idiopathic thrombocytopenic purpura/	11748
50	exp autoimmune hemolytic anemia/	5870
51	autoimmune hemolytic anemia.af.	6201
52	Crohn disease.af.	67634
53	exp Crohn disease/	67273
54	exp ulcerative colitis/	52376
55	ulcerative colitis.af.	55616
56	pernicious anemia.af.	2899
57	exp pernicious anemia/	2673
58	exp autoimmune disease/	433955
59	autoimmune disease.af.	98372
60	(autoimmun* and diseas*).af.	191874
61	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60	1025766
62	11 and 61	3801
63	limit 62 to yr="2015 -Current"	340

EMBASE 24.02.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp chloroquine/	25712
2	"chloroquin*".af.	28319
3	chloroquine.af.	27525
4	Chlorochin.af.	30
5	Khingamin.af.	0
6	Chingamin.af.	2
7	Nivaquine.af.	402
8	Aralen.af.	197
9	Arequin.af.	0
10	Arechine.af.	2
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	28325
12	exp Antiphospholipid Syndrome/	13781
13	Antiphospholipid Syndrome.af.	14466
14	antiphospholipid antibody syndrome.af.	1701
15	Hughes syndrome.af.	211
16	aps.af.	17621
17	apls.af.	913
18	Antiphospholipid.af.	19548
19	"syndrom*".af.	1451505
20	18 and 19	15870
21	"antibod*".af.	1047727
22	18 and 19 and 21	11265
23	hughes.af.	93052
24	19 and 23	5569
25	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 20 or 22 or 24	34421
26	exp sarcoidosis/	25242
27	"sarcoidos*".af.	28969
28	Besnier-Boeck-Schaumann Syndrome.af.	0
29	Besnier-Boeck-Schaumann disease.af.	18
30	Besnier.af.	428
31	Boeck.af.	1677
32	Schaumann.af.	466
33	30 and 31 and 32	53
34	26 or 27 or 28 or 29 or 33	28983

35	exp mixed connective tissue disease/	2550
36	mixed connective tissue disease.af.	2891
37	Sharp's syndrome.af.	43
38	MCTD.af.	1102
39	"mixe**".af.	342037
40	"connectiv**".af.	123074
41	"tissu**".af.	3370545
42	"diseas**".af.	6917793
43	39 and 40 and 41 and 42	3577
44	sharp.af.	72614
45	"syndrom**".af.	1451505
46	44 and 45	3656
47	35 or 36 or 37 or 38 or 43 or 46	7351
48	25 or 34 or 47	70194
49	11 and 48	619
50	limit 49 to yr="2015 -Current"	46

Cochrane 26.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	"chloroquine" (Word variations have been searched)	1207
#2	chloroquin* or Chlorochin or Chingamin or Nivaquine or Aralen or Arechine (Word variations have been searched)	1223
#3	(pernicious or addison or addison's) and anemia (Word variations have been searched)	80
#4	ulcerative colitis (Word variations have been searched)	2294
#5	Crohn's disease (Word variations have been searched)	2250
#6	autoimmune hemolytic anemia (Word variations have been searched)	68
#7	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (Word variations have been searched)	384
#8	multiple sclerosis (Word variations have been searched)	6260
#9	Guillain-Barre Syndrome (Word variations have been searched)	292
#10	Myasthenia Gravis (Word variations have been searched)	337
#11	Albinism (Word variations have been searched)	26
#12	"gastritis or gastritides" and autoimmun* (Word variations have been searched)	1
#13	"addison disease" or "addison's disease" (Word variations have been searched)	77
#14	(graves or basedow) and disease (Word variations have been searched)	783
#15	"diabetes mellitus" and autoimmun* (Word variations have been searched)	475
#16	(thyroiditis or thyroiditides) and autoimmun* (Word variations have been searched)	169
#17	"psoriasis" (Word variations have been searched)	4322
#18	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2100
#19	MeSH descriptor: [Anemia, Pernicious] explode all trees	19
#20	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	1044
#21	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1120
#22	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic, Autoimmune] explode all trees	5
#23	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	172
#24	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	2205
#25	MeSH descriptor: [Guillain-Barre Syndrome] explode all trees	47
#26	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	131
#27	MeSH descriptor: [Anti-Glomerular Basement Membrane Disease] explode all trees	4
#28	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	331
#29	MeSH descriptor: [Dermatomyositis] explode all trees	44
#30	MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees	51
#31	MeSH descriptor: [Albinism] explode all trees	8
#32	MeSH descriptor: [Hepatitis, Autoimmune] explode all trees	14
#33	MeSH descriptor: [Cholangitis, Sclerosing] explode all trees	75
#34	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	38
#35	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	3623
#36	MeSH descriptor: [Graves Disease] explode all trees	349
#37	MeSH descriptor: [Thyroiditis, Autoimmune] explode all trees	91
#38	MeSH descriptor: [Autoimmune Diseases] explode all trees	12726
#39	autoimmune disease (Word variations have been searched)	1883
#40	autoimmune* and diseas* (Word variations have been searched)	1883
#41	#1 or #2	1223
#42	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40	27478
#43	#41 and #42 Publication Year from 2015	11

Cochrane 24.02.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	chloroquin* or Chlorochin or Chingamin or Nivaquine or Aralen or Arechine (Word variations have been searched)	1242
#2	MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees	724
#3	#1 or #2	1413
#4	MeSH descriptor: [Antiphospholipid Syndrome] explode all trees	67
#5	Antiphospholipid Syndrome (Word variations have been searched)	219
#6	antiphospholipid antibody syndrome (Word variations have been searched)	129
#7	Hughes syndrome (Word variations have been searched)	400
#8	#4 or #5 or #6 or #7	614
#9	MeSH descriptor: [Sarcoidosis] explode all trees	139
#10	sarcoidos* (Word variations have been searched)	430
#11	Besnier-Boeck-Schaumann Syndrome (Word variations have been searched)	0
#12	#9 or #10 or #11	430
#13	mixed connective tissue disease (Word variations have been searched)	175
#14	MeSH descriptor: [Mixed Connective Tissue Disease] explode all trees	2
#15	Sharp's syndrome (Word variations have been searched)	5
#16	#13 or #14 or #15	180
#17	#8 or #12 or #16	1203
#18	#3 and #17 Publication Year from 2015	1

7.4. Porfiria skórna późna

MEDLINE 19.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
14	Search (((("Porphyria Cutanea Tarda"[Mesh]) OR Porphyria Cutanea Tarda) OR (((Porphyri*) AND cutane*) AND tard*)) AND (((Chloroquine[MeSH Terms]) OR Chloroquine) OR chloroquin*) OR ((Chlorochin OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Aralen OR Arequin OR Arechine))) Filters: Publication date from 2015/02/01	5
13	Search (((("Porphyria Cutanea Tarda"[Mesh]) OR Porphyria Cutanea Tarda) OR (((Porphyri*) AND cutane*) AND tard*)) AND (((Chloroquine[MeSH Terms]) OR Chloroquine) OR chloroquin*) OR ((Chlorochin OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Aralen OR Arequin OR Arechine)))	165
12	Search (((Chloroquine[MeSH Terms]) OR Chloroquine) OR chloroquin*) OR ((Chlorochin OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Aralen OR Arequin OR Arechine))	21763
11	Search (Chlorochin OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Aralen OR Arequin OR Arechine)	21292
10	Search chloroquin*	19848
9	Search Chloroquine	21276
8	Search Chloroquine[MeSH Terms]	15243
7	Search (("Porphyria Cutanea Tarda"[Mesh]) OR Porphyria Cutanea Tarda) OR (((Porphyri*) AND cutane*) AND tard*)	2145
6	Search ((Porphyri*) AND cutane*) AND tard*	2145
5	Search tard*	15543
4	Search cutane*	165889
3	Search Porphyri*	33276
2	Search Porphyria Cutanea Tarda	2109
1	Search "Porphyria Cutanea Tarda"[Mesh]	887

EMBASE 19.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp chloroquine/	25455
2	chloroquine.af.	27264
3	"chloroquin*".af.	28048
4	Chlorochin.af.	30
5	Khingamin.af.	0
6	Chingamin.af.	2
7	Nivaquine.af.	402
8	Aralen.af.	197

9	Arequin.af.	0
10	Arechine.af.	2
11	exp porphyria cutanea tarda/	1890
12	"porphyri*".af.	25718
13	"cutane*".af.	167296
14	tarda.af.	3260
15	12 and 13 and 14	2087
16	porphyria cutanea tarda.af.	2080
17	skin porphyria.af.	7
18	porphyria.af.	6351
19	skin.af.	765092
20	18 and 19	1424
21	(porphyria adj3 cutanea).af.	2086
22	11 or 15 or 16 or 17 or 20 or 21	2691
23	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	28054
24	22 and 23	248
25	limit 24 to yr="2015 -Current"	16

Cochrane 19.01.2017

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Porphyria Cutanea Tarda] explode all trees	2
#2	Porphyria Cutanea Tarda (Word variations have been searched)	19
#3	porphyri* (Word variations have been searched)	310
#4	Cutane* (Word variations have been searched)	8967
#5	tard* (Word variations have been searched)	1451
#6	#3 and #4 and #5	19
#7	#1 or #2 or #6	19
#8	MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees	717
#9	chloroquin* (Word variations have been searched)	1220
#10	Chlorochin (Word variations have been searched)	2
#11	Chingamin (Word variations have been searched)	1
#12	Aralen (Word variations have been searched)	3
#13	Nivaquine (Word variations have been searched)	5
#14	Arequin (Word variations have been searched)	1
#15	Arechin (Word variations have been searched)	0
#16	arechine (Word variations have been searched)	1
#17	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	1392
#18	#6 and #17	3

7.5. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Porfiria skórna późna	
Andersen J. A skin disease, a blood disease or something in between? An exploratory focus group study of patients' experiences with porphyria cutanea tarda. <i>British Journal of Dermatology</i> 2015; 172(1):223-229	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Cerci F. Wells syndrome in a patient with porphyria cutanea tarda using chloroquine: A diagnostic challenge. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2016; Conference(var.pagings):AB77	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Dedania B, Wu GY. Dermatologic Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C. <i>J Clin Transl Hepatol</i> 2015; 3(2):127-133.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Le Q. A single-institution experience of porphyria cutanea tarda (PCT) in Australia: Case series report and literature review. <i>Australasian Journal of Dermatology</i> 2016;	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Rizwan M. Relapse of porphyria cutanea tarda after achieving remission: A Meta-analysis. <i>Hepatology</i> 2015; Conference(var.pagings):October.	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Singal AK. Relapse of porphyria cutanea tarda after achieving remission with phlebotomy or low dose hydroxychloroquine. <i>Hepatology</i> 2015; Conference(var.pagings):October.	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Gozali MV. Update on treatment of photodermatitis. <i>Dermatology Online Journal</i> 2016; 22(2):no.	Brak opisu metodyki przeglądu. Ekspercki artykuł przeglądowny.
Rizwan M. Relapse of porphyria cutanea tarda after achieving remission: A Meta-analysis. <i>Hepatology</i> 2015; Conference(var.pagings):October.	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	
Bethel M, Yang FM, Li S, Nahman NS, Oliver AM, Machua W et al. Hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus with end-stage renal disease. <i>J Investig Med</i> 2016; 64(4):908-910.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Leczenie układowego tocznia rumieniowatego stanowi wskazanie rejestracyjne.
Danza A, Grana D, Goni M, Vargas A, Ruiz-Irastorza G. Hydroxychloroquine for autoimmune diseases. <i>Rev Med Chil</i> 2016; 144(2):232-240	Publikacja dostępna w języku Hiszpańskim.
Bergholz R, Ruther K, Schroeter J, von SC, Salchow DJ. Influence of chloroquine intake on the multifocal electroretinogram in patients with and without maculopathy. <i>Doc Ophthalmol</i> 2015; 130(3):211-219.	W badaniu oceniano surogatowe punkty końcowe.
Audia S, Godeau B, Bonnotte B. Is there still a place for "old therapies" in the management of immune thrombocytopenia? <i>Rev Med Interne</i> 2016; 37(1):43-49.	Brak opisu metodyki przeglądu. Ekspercki artykuł przeglądowny.
Flanagan PK, Chiewchengchol D, Wright HL, Edwards SW, Alswied A, Satsangi J et al. Killing of <i>Escherichia coli</i> by Crohn's Disease Monocyte-derived Macrophages and Its Enhancement by Hydroxychloroquine and Vitamin D. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2015; 21(7):1499-1510.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Joo YB, Sung YK, Shim JS, Kim JH, Lee EK, Lee HS et al. Prevalence, incidence, and associated factors of avascular necrosis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide epidemiologic study. <i>Rheumatol Int</i> 2015; 35(5):879-886.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Reimers CD. Neurological Complications of Antirheumatic Pharmacotherapeutics. <i>Aktuelle Rheumatologie</i> 2016; 41(3):243-252.	Publikacja dostępna w języku niemieckim.
Bethel M, Yang FM, Li S, Nahman NS, Oliver AM, Machua W et al. Hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus with end-stage renal disease. <i>J Investig Med</i> 2016; 64(4):908-910.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego.
Cairolì E, Danese N, Teliz M, Bruzzone MJ, Ferreira J, Rebella M et al. Cumulative dose of hydroxychloroquine is associated with a decrease of resting heart rate in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. <i>Lupus</i> 2015; 24(11):1204-1209.	Brak wyn ków skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny w terapii tocznia rumieniowatego układowego.
Charfi O, Kastalli S, Sahnoun R, Lakhous G. Hydroxychloroquine-induced acute generalized exanthematous pustulosis with positive patch-testing. <i>Indian J Pharmacol</i> 2015; 47(6):693-694.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego.
Chen YM, Lin CH, Lan TH, Chen HH, Chang SN, Chen YH et al. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2015; 54(7):1244-1249	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego.
Debellemanni G, Flores M, Tumahai P, Meillat M, Bidaut GM, Delbosc B et al. Assessment of parafoveal cone density in patients taking hydroxychloroquine in the absence of clinically documented retinal toxicity. <i>Acta Ophthalmol</i> 2015; 93(7):e534-e540.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny.
Generali E. Ocular Involvement in Systemic Autoimmune Diseases. <i>Clinical Reviews in Allergy and Immunology</i> 2015; 49(3):263-270.	Brak opisu metodyki publikacji. Ekspercki artykuł przeglądowny.
Gonzalez-Nieto JA, Costa-Juan E. Psychiatric symptoms induced by hydroxychloroquine. <i>Lupus</i> 2015; 24(3):339-340.	Publikacja w postaci listu do redakcyjnego.
Joo K, Park W, Kwon SR, Lim MJ, Jung KH. Improvement of vitiligo in a patient with rheumatoid arthritis after hydroxychloroquine treatment. <i>Int J Rheum Dis</i> 2015; 18(6):679-680.	Publikacja w postaci listu do redakcyjnego. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny.
Kasturi N. Long-term continuation of chloroquine-induced retinal toxicity in rheumatoid arthritis despite drug cessation. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2016; 55(4):766-768.	Publikacja w postaci listu do redakcyjnego. Publikacja dotyczy stosowania chlorochiny w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
Kiykim A, Ogulur I, Baris S, Salzer E, Karakoc-Aydiner E, Ozen AO et al. Potentially Beneficial Effect of Hydroxychloroquine in a Patient with a Novel Mutation in Protein Kinase Cdelta Deficiency. <i>J Clin Immunol</i> 2015; 35(6):523-526.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Koh JH, Ko HS, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. <i>Lupus</i> 2015; 24(2):210-217.	Publikacja w postaci listu do redakcyjnego. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny.
Kuhn A. Advances in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. <i>Lupus</i> 2016; 25(8):830-837.	Brak opisu metodyki publikacji. Ekspercki artykuł przeglądowy.
Kwak YT, Yang Y, Park SY. Chloroquine-associated psychosis mimicking very late-onset schizophrenia: Case Report. <i>Geriatr Gerontol Int</i> 2015; 15(8):1096-1097.	Publikacja w postaci listu do redakcyjnego.
Leroux M, Desveaux C, Parveaux M, Julliac B, Gouyon JB, Dallay D et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. <i>Lupus</i> 2015; 24(13):1384-1391.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu tocznia rumieniowatego układuowego.
Leroy C. Immunosuppressive drugs and fertility. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2015; 10(1):no.	Brak opisu metodyki publikacji. Ekspercki artykuł przeglądowy.
Lopez-Pedreria C, Aguirre MA, Ruiz-Limon P, Perez-Sanchez C, Jimenez-Gomez Y, Barbarroja N et al. Immunotherapy in antiphospholipid syndrome. <i>Int Immunopharmacol</i> 2015; 27(2):200-208.	Brak opisu metodyki publikacji. Ekspercki artykuł przeglądowy.
Luo Y, Zhang L, Fei Y, Li Y, Hao D, Liu Y et al. Pregnancy outcome of 126 anti-SSA/Ro-positive patients during the past 24 years--a retrospective cohort study. <i>Clin Rheumatol</i> 2015; 34(10):1721-1728.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny.
McCune WJ, Gonzalez-Rivera T. Should very low doses of hydroxychloroquine and quinacrine be employed in combination for long-term maintenance of remission in systemic lupus to reduce the risk of ocular toxicity? <i>Curr Opin Rheumatol</i> 2015; 27(3):213-215	Brak opisu metodyki przeglądu.. Ekspercki artykuł przeglądowy.
Moschos MM, Nitoda E, Chatziralli IP, Gatziofias Z, Koutsandrea C, Kitsos G. Assessment of hydroxychloroquine maculopathy after cessation of treatment: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. <i>Drug Des Devel Ther</i> 2015; 9:2993-2999	Brak wyn ków skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny.
Motarjemizadeh Q, Aidenloo NS, Abbaszadeh M. Detection of Hydroxychloroquine Retinal Toxicity by Automated Perimetry in 60 Rheumatoid Arthritis Patients with Normal Fundoscopic Findings. <i>Glob J Health Sci</i> 2015; 8(3):59-64.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny.
Muniz LF, Pereira RM, Silva TF, Bonfa E, Borba EF. Impact of Therapy on Metabolic Syndrome in Young Adult Premenopausal Female Lupus Patients: Beneficial Effect of Antimalarials. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 2015; 67(9):1255-1262.	Brak wyn ków dotyczących stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania chlorochiny w leczeniu tocznia rumieniowatego układuowego stanowiącego wskazanie rejestracyjne.
Okpechi IG, Ameh OI. Lupus nephritis: An approach to diagnosis and treatment in South Africa. <i>S Afr Med J</i> 2015; 105(12):1071-1074.	Brak opisu metodyki publikacji. Ekspercki artykuł przeglądowy.
Parikh VS, Modi YS, Au A, Ehlers JP, Srivastava SK, Schachat AP et al. Nonleaking Cystoid Macular Edema as a Presentation of Hydroxychloroquine Retinal Toxicity. <i>Ophthalmology</i> 2016; 123(3):664-666.	Brak wyn ków skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny.
Pereira PR, Viala K, Maisonobe T, et al. Sjögren Sensory Neuronopathy (Sjögren Ganglionopathy): Long-Term Outcome and Treatment Response in a Series of 13 Cases. <i>Ilk. F, ed. Medicine</i> . 2016;95(19):e3632.	Brak wyn ków skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Presto JK. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current Treatment Options. <i>Current Treatment Options in Rheumatology</i> 2016; 2(1):36-48.	Opinia ekspercka. Brak opisu metodologii.
Ramakrishnam AN. Ocular toxicity of chloroquine/hydroxychloroquine: A case series of 12 patients from tertiary rheumatology referral institute from South India. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2015;.	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Rodriguez-Hurtado FJ, Saez-Moreno JA, Rodriguez-Ferrer JM. Ocular toxicity and functional vision recovery in a patient treated with hydroxychloroquine. <i>Reumatol Clin</i> 2015; 11(3):170-173.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny.
Rachadi H. Recurrence of cutaneous sarcoidosis during immune reconstitution syndrome in an HIV-infected patient. <i>Annales de Dermatologie et de Venereologie</i> 2015; 142(12):757-760.	Publikacja dostępna w języku francuskim.
Schroeder RL. Physical factors affecting chloroquine binding to melanin. <i>Colloids and Surfaces B: Biointerfaces</i> 2015; 134(pp 8-16):October.	Brak wyn ków skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Sharma TS, Wasko MC, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, Cote J et al. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. <i>J Am Heart Assoc</i> 2016; 5(1).	Brak wyn ków skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny.
Wu GL, Wu NY, Li TY, Fan YS, Yu GY, Lu WW. Effect of Chinese herbal medicines for nourishing yin, supplementing qi, and activating blood on	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
reproductive endocrine activity and immune functions in patients with primary Sjogren's syndrome. Chin J Integr Med 2015; 21(10):778-783.	
Yachoui R, Sehgal R, Amlani B, Goldberg JW. Antiphospholipid antibodies-associated diffuse alveolar hemorrhage. Semin Arthritis Rheum 2015; 44(6):652-657.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Yoon CH, Lee HJ, Lee EY, et al. Effect of Hydroxychloroquine Treatment on Dry Eyes in Subjects with Primary Sjögren's Syndrome: a Double-Blind Randomized Control Study. Journal of Korean Medical Science. 2016;31(7):1127-1135.	Brak wyn ków skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Publikacja dotyczy stosowania hydroksychlorochiny.
Zisman D, Bitterman H, Shalom G, Feldhamer I, Comanesther D, Batat E et al. Psoriatic arthritis treatment and the risk of herpes zoster. Ann Rheum Dis 2016; 75(1):131-135.	Brak wyn ków skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu
Chyl-Surdacka KM: Application of antimalarial medications in the treatment of skin diseases. Przegląd Dermatologiczny 2016; 103(4):316-322.	Brak opisu metodyki przeglądu. Eksperski artykuł przeglądowny.
Elfatoiki FZ, Soussi W, Chiheb S, Jabri L, Benchikhi H: Cutaneous sarcoidosis simulating porokeratosis of M belli. Pan Afr Med J 2015; 20:195	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Holmer AK: Outcomes of treatment for hepatic sarcoidosis: A literature review and meta-analysis. American Journal of Gastroenterology 2016; Conference(pp S344):October.	Publikacja dostępna w postaci abstraktu konferencyjnego.
Kang AS: Clinical manifestations, associated syndromes, and management of cutaneous sarcoidosis. Journal of the Dermatology Nurses' Association 2016; 8(2):147-150.	Brak opisu metodyki publikacji. Eksperski artykuł przeglądowny.
Bednarek A. Case report on a patient with lupus panniculitis. Postepy Dermatologii i Alergologii 2015; 32(1):59-62.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Ameh OI. Standard of treatment and outcomes of adults with lupus nephritis in Africa: A systematic review. Lupus 2016; 25(11):1269-1277.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Costedoat-Chalumeau N, Dunogue B, Leroux G, Morel N, Jallouli M, LE G, V et al. A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. Clin Rev Allergy Immunol 2015; 49(3):317-326.	Brak opisu metodyki publikacji. Artykuł przeglądowny.
Geneva-Popova MG. Hydroxychloroquine (resoquine) treatment in patients with hand osteoarthritis. Osteoporosis International 2016; Conference(var.pagings):S307.	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny
Hinze C. Management of juvenile idiopathic arthritis: Hitting the target. Nature Reviews Rheumatology 2015; 11(5):290-300.	Brak opisu metodyki publikacji. Artykuł przeglądowny.
Hugle B, Horneff G. The role of synthetic drugs in the biologic era: therapeutic strategies for treating juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin Pharmacother 2016; 17(5):703-714.	Brak opisu metodyki przeglądu. Eksperski artykuł przeglądowny.
Muniz LF, Pereira RM, Silva TF, Bonfa E, Borba EF. Impact of Therapy on Metabolic Syndrome in Young Adult Premenopausal Female Lupus Patients: Beneficial Effect of Antimalarials. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015; 67(9):1255-1262.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Badanie dotyczy pacjentów toczniem rumieniowatym układowym.
Schmidt T. Risk of diabetes mellitus in rheumatoid arthritis associated with medications used in RA: A population based cohort study. Journal of Rheumatology 2016;	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Scott C. Juvenile idiopathic arthritis - An update on its diagnosis and management. South African Medical Journal 2015; 105(12):1-6.	Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł przeglądowny.
Soria A. Cutaneous Adverse Drug Reactions with Antimalarials and Allergological Skin Tests. Dermatology 2015; 231(4):353-359.	Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł przeglądowny.
Rainsford KD. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. Inflammopharmacology 2015; 23(5):231-269.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Pawlak-Bus K, Gaca-Wysocka M, Grzybowski A, Leszczynski P. [Current view on chloroquine derivative treatment from rheumatologist perspective and possible ocular side effects]. Pol Merkur Lekarski 2016; 40(237):202-206.	Brak opisu metodyki przeglądu. Eksperski artykuł przeglądowny.
Gale S. Treatment patterns among adult systemic sclerosis patients in a US healthcare claims population. Annals of the Rheumatic Diseases 2016; Conference(pp 543):June.	Dostępny jedynie abstrakt konferencyjny.
Andrade D, Tektonidou M: Emerging Therapies in Antiphospholipid Syndrome. Curr Rheumatol Rep 2016; 18(4):22.	Brak opisu metodyki przeglądu. Eksperski artykuł przeglądowny.
Bagnato F: Neurosarcoidosis: Diagnosis, therapy and biomarkers. Expert Review of Neurotherapeutics 2015; 15(5):533-548.	Brak opisu metodyki przeglądu. Eksperski artykuł przeglądowny.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Sanchez M: Sarcoidosis. Dermatologic Clinics 2015; 33(3):389-416.	Brak opisu metodyki przeglądu. Artykuł przeglądowy.
Chyl-Surdacka KM: Application of antimalarial medications in the treatment of skin diseases. Przegląd Dermatologiczny 2016; 103(4):316-322.	Brak opisu metodyki przeglądu. Artykuł przeglądowy.
Chyl-Surdacka KM: Application of antimalarial medications in the treatment of skin diseases. Przegląd Dermatologiczny 2016; 103(4):316-322.	Brak opisu metodyki przeglądu. Ekspertski artykuł przeglądowy.
Merashli M, Noureldine MH, Uthman I, Khamashta M: Antiphospholipid syndrome: an update. Eur J Clin Invest 2015; 45(6):653-662.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł przeglądowy.
Weide R. Outpatient management of patients with immune thrombocytopenia (ITP) by hematologists 1995-2014. Oncology Research and Treatment 2016; 39(1-2):41-44.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu.
Med Clin North Am. 2015 Sep;99(5):1123-48. doi: 10.1016/j.mcna.2015.05.008. Epub 2015 Jul 2. The Management of Sarcoidosis: A Primary Care Approach. Shinn J1, Paauw DS2.	Brak wyn ków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorochiny w ocenianym wskazaniu. Ekspertski artykuł przeglądowy poparty przykładowymi opisami przypadków.
Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev 2015; 14(4):358-362.	Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł przeglądowy.