

Rekomendacja nr 33/2018

z dnia 11 maja 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów
leczniczych: Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg,
Quensyl (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniach:
toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy,
podostry toczeń rumieniowaty skórny, niezróżnicowana choroba
tkanki łącznej, mieszana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty,
ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj
płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję hydroksychlorochina:

- Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg,
- Quensyl (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg,

we wskazaniach:

- toczeń rumieniowaty układowy,
- toczeń rumieniowaty krążkowy,
- podostry toczeń rumieniowaty skórny,
- niezróżnicowana choroba tkanki łącznej,
- mieszana choroba tkanki łącznej,
- rumień guzowaty,
- ziarniniak obrączkowy,
- reumatoidalne zapalenie stawów,
- liszaj płaski mieszkowy,
- zespół Sjögrena,
- układowe zapalenie naczyń.

Uzasadnienie rekomendacji

Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują leki przeciwmalaryczne, w tym hydroksychlorochinę (HCQ) jako jedną z opcji terapeutycznych we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, mieszana choroba tkanki łącznej, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena i układowe zapalenie naczyń. Natomiast nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania HCQ (ani leków przeciwmalarycznych) w leczeniu podostrego toczenia rumieniowatego skórno, nieodróżnicowanej choroby tkanki łącznej, rumienia guzowatego, ziarniniaka obrączkowego oraz liszaju płaskiego mieszkowego.

Produkt leczniczy Quensyl nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji, natomiast produkt leczniczy Plaquenil był oceniany w 2013 r. Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali wówczas za zasadne wydawanie zgód na refundację ww. leku we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej i nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej oraz za niezasadne we wskazaniach: zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów i układowe zapalenie naczyń. W uzasadnieniu pozytywnej rekomendacji wskazano, że oceniany produkt leczniczy stanowi opcję leczenia, zalecaną przez międzynarodowe organizacje i towarzystwa medyczne. Natomiast negatywna rekomendacja wynikała głównie z braku badań klinicznych potwierdzających skuteczność stosowania hydroksychlorochiny w analizowanych wskazaniach.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa hydroksychlorochiny na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego została dokonana dla wskazań: toczeń rumieniowaty krążkowy, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, liszaj płaski mieszkowy oraz układowe zapalenie naczyń.

W przypadku wskazań: toczeń rumieniowaty układowy, nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej i mieszana choroba tkanki łącznej nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Jak wspomniano, wskazania te były już przedmiotem oceny Agencji w 2013 r. Z uwagi na brak nowych dowodów naukowych odnoszących się do ww. wskazań, w niniejszej rekomendacji przedstawiono podsumowanie wyników badań, uwzględnionych w opracowaniu analitycznym Agencji z 2013 r.

Natomiast w przypadku wskazania podostry toczeń rumieniowaty skórny nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (jak również wskazanie nie było przedmiotem oceny Agencji w 2013 r.).

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Jessop 2017) dotyczący stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu toczenia rumieniowatego krążkowego. Autorzy wnioskuje, że obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby jednoznacznie określić leczenie toczenia rumieniowatego krążkowego (ang. discoid lupus erythematosus DLE) z uwagi na brak wiarygodnych dowodów dla alternatywnych terapii leczenia DLE. Zdaniem autorów przeglądu stosowanie HCQ skutkuje całkowitą odpowiedzią na leczenie u chorych na poziomie 50%. Jednak uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Podsumowanie wyników przeglądu Ruiz-Irastorza 2010, szczegółowo opisanego w uprzednim opracowaniu analitycznym Agencji, oceniającego stosowanie hydroksychlorochiny w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego wskazuje, że oceniana technologia zmniejsza aktywność choroby, częstość zaostrzeń i śmiertelność oraz ogranicza uszkodzenia narządów.

Obserwowane działania niepożądane były rzadkie i zazwyczaj łagodne; nie stwierdzono przypadków kardiotoxyczności.

Analogicznie, w przypadku wskazań: niezróżnicowana choroba tkanki łącznej oraz mieszana choroba tkanki łącznej przedstawiono podsumowanie wyników z opracowania Agencji z 2013 r. Autorzy przeglądu literatury Laccarino 2013 konkludują, że leczenie zespołów nakładających się opiera się na kortykosteroidach, hydroksychlorochinie i, jeśli to konieczne, lekach immunosupresyjnych. Z kolei autorzy przeglądu niesystematycznego Ortega-Hernandez 2012 wnioskuje jedynie, że leki przeciwmalaryczne stosowane są w leczeniu mieszanej choroby tkanki łącznej z różnym stopniem powodzenia.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa HCQ w terapii rumienia guzowatego oparto na 2 opisach przypadków (Alloway 1995 i Jarret 1996) - w obu przypadkach terapia HCQ prowadziła do poprawy stanu zdrowia i była dobrze tolerowana.

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa HCQ we wskazaniu ziarniniak obrączkowaty uwzględniono 1 przegląd systematyczny opierający się na opisach serii przypadków (Lukacs 2015), 1 badanie retrospektywne (Grewal 2017) oraz 2 opisy serii przypadków (Cannistraci 2005, Simon 1994). Dowody naukowe opierające się na opisach serii przypadków wskazują, że stosowanie HCQ wiązało się z częściową lub całkowitą remisją objawów choroby. W badaniu Grewal 2017 u 10 z 18 pacjentów (55,6%) leczonych HCQ zaobserwowano poprawę stanu zdrowia, a średni czas terapii HCQ do odnotowania poprawy wynosił 3,6 miesiąca.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w reumatoidalnym zapaleniu stawów przeprowadzono na podstawie 2 przeglądów systematycznych (Rempenault 2017, Hazlewood 2016). Podsumowując wnioski autorów ww. publikacji można wskazać, że poza ograniczoną skutecznością w zakresie aktywności i progresji choroby, HCQ może korzystnie wpływać na profil metaboliczny oraz także, w mniejszym stopniu, na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na RZS. Autorzy przeglądu Hazlewood 2016 konkludują, że terapia łączona tzw. potrójna (metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochina) była skuteczna w kontrolowaniu aktywności choroby i na ogół dobrze tolerowana.

W przypadku wskazania zespół Sjögrena odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Wang 2017), 1 badanie RCT (Yoon 2017), które zostało uwzględnione w metaanalizie Wang 2017 oraz 2 badania retrospektywne (Demarchi 2017, Fang 2017). Przegląd systematyczny wykazał, że nie ma istotnej statystycznie różnicy pomiędzy HCQ i placebo, stosowanymi w zakresie wpływu na suchość błony śluzowej ust oraz objawy suchego oka. W punkcie końcowym dotyczącym zmęczenia skuteczność HCQ była niższa niż placebo, natomiast wyższa od placebo w przypadku punktu końcowego odnoszącego się do bólu. Ponadto stosowanie HCQ może obniżać wskaźnik opadania erytrocytów, ale nie wpływa na test Schirmera. W retrospektywnym badaniu Demarchi 2017 stwierdzono, że u pacjentów stosujących HCQ rzadziej występowały objawy pozagruzołowe (ang. Extraglandular Manifestations EGM). Autorzy badania Fang 2017 sugerują brak wpływu stosowania HCQ na ryzyko wystąpienia nowotworów.

W przypadku wskazania liszaj płaski mieszkowy ocenę skuteczności i bezpieczeństwa HCQ przeprowadzono na podstawie 1 przeglądu systematycznego (Rącz 2013), 1 badania RCT (Naeini 2017) oraz 7 serii przypadków (Dhonncha 2017, Lyakhovitsky 2015, Ladizinski 2013, Donati 2011, Bhuiyan 2010, Chiang 2010, Samrao 2010). Podsumowanie wyników ww. badań wskazuje, że w łysieniu czołowym włókniejącym (ang. frontal fibrosing alopecia FFA)

odpowieź całkowita po stosowaniu HCQ była na poziomie 30%, natomiast częściowa wynosiła 39%. Efekty leczenia były widoczne po 6 miesiącach stosowania leku. Przy czym odnaleziono dowody naukowe wskazują, że w leczeniu liszaja płaskiego mieszkowego skuteczniejszy od HCQ jest metotreksat.

W odniesieniu do układowego zapalenia naczyń odnaleziono 1 przegląd systematyczny (Misra 2017) oraz 1 badanie retrospektywne (Jachiet 2015). Autorzy przeglądu systematycznego Misra 2017 wnioskują, że HCQ jest źle tolerowana i nieskuteczna jako lek zmniejszający zapotrzebowanie na steroidy w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic. Natomiast w przypadku pokrzywkowego zapalenia naczyń wyniki wskazują, że w pierwszej linii leczenia HCQ jest równie skuteczna jak kortykosteroidy (Jachiet 2015).

Odnosząc się do przeprowadzonej analizy klinicznej, należy mieć na uwadze, że odnaleziono dowody naukowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa hydroksychlorochiny w niektórych analizowanych wskazaniach są nieliczne i nie obejmują pełnego zakresu ocenianych wskazań. Ponadto w większości badań włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa HCQ brały udział mało liczne grupy pacjentów. Reasumując, wnioskowanie przeprowadzone na podstawie odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczone.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację francuskiego Haute Autorité de Santé (HAS 2009), dotyczącą finansowania produktu leczniczego Plaquenil w leczeniu objawowym reumatoidalnego zapalenia stawów o powolnym przebiegu oraz w terapii układowego tocznia rumieniowatego.

Eksperti kliniczni w swoich opiniach pozytywnie odnieśli się do finansowania ocenianej technologii w analizowanych wskazaniach. Jednakże zwrócili uwagę na konieczność przeprowadzania kontroli okulistycznej u pacjentów przyjmujących lek ze względu na możliwe działania/zdarzenia niepożądane (odkładanie się złogów w rogówce, uszkodzenie siatkówki).

Z uwagi na ograniczone stosowanie leku (import docelowy), a także rzadkość występowania niektórych z ww. chorób prawdopodobne jest, że wydatki płatnika publicznego zostaną utrzymane na podobnym poziomie, co w latach 2016-2017, kiedy rozpatrzono pozytywnie 597 wniosków o refundację i sprowadzono łącznie 3 556 opakowań ocenianych produktów leczniczych na łączną kwotę 99 550 PLN brutto.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję hydroksychlorochina:

- Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki 200 mg,
- Quensyl (hydroksychlorochina), tabletki 200 mg,

we wskazaniach:

- toczень rumieniowaty układowy,
- toczень rumieniowaty krążkowy,
- podostry toczень rumieniowaty skórny,
- niezróżnicowana choroba tkanki łącznej,
- mieszana choroba tkanki łącznej,
- rumień guzowaty,
- ziarniniak obrączkowy,

- reumatoidalne zapalenie stawów,
- liszaj płaski mieszkowy,
- zespół Sjögrena,
- układowe zapalenie naczyń,

na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus SLE) - choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000 osób. Zapadalność szacuje się na 3-5/100 000 osób rocznie.

Toczeń rumieniowaty krążkowy (ang. discoid lupus erythematosus DLE) - jest najczęściej ograniczony do skóry, na ogół bez autooprzeciwiań. Najczęściej występuje na skórze owłosionej głowy, twarzy, szyi. Może przyjmować także postać uogólnioną. Zmiany mają charakter rumieniowo naciekowy z rogowaceniem mieszkowym, są wyraźnie odgraniczone od otoczenia i pozostawiają szpecące blizny. Zmiany krążkowe rozwijają się u 25% chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

Podostry toczeń rumieniowaty skórny - zmiany nasilające się lub pojawiające pod wpływem słońca, przybierają postać pierścieniowatych, często uniesionych wykwitów z przejaśnieniem w środku lub złuszczyjących się wykwitów grudkowych. Często stwierdza się przeciwciała anti-Ro. Występuje u ok. 20% chorych na toczeń rumieniowaty układowy.

Mieszana choroba tkanki łącznej (ang. mixed connective tissue disease MCTD) – jest przewlekłą układową chorobą zapalną, przebiegającą z objawami: tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Zapadalność u dzieci poniżej 15 r.ż. ocenia się na ok. 0,1/100 000 osób na rok, natomiast u dorosłych jest nieznana.

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

Rumień guzowaty - zapalne zmiany guzowate w tkance podskórnej, pojawiające się najczęściej na przedniej powierzchni goleni. Zapadalność szacuje się na 1-5/100 000/rok. Rumień guzowaty jest objawem wielu chorób i utrudnia to ocenę częstości jego występowania.

Ziarniniak obrączkowy - przewlekła, łagodna choroba skóry charakteryzującą się zwyrodnieniem kolagenu i odczynowym ziarniniakowym stanem zapalnym. Jej istotną cechą kliniczną jest tendencja do samoistnego ustępowania i nawrotów. Występuje on także w przebiegu chorób ogólnoustrojowych różnego pochodzenia, ale również m.in. z wieloma chorobami o podłożu immunologicznym (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy), u osób z twardziną ograniczoną i twardziną układową oraz w przebiegu zespołu Sjögrena, zapalenia skórno-mięśniowego, reumatoidalnego zapalenia stawów. W populacji europejskiej częstość występowania ziarniniaka obrączkowego ocenia się na 0,1–0,4%.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) - jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów,

występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej.

Liszaj płaski mieszkowy (ang. lichen planopilaris LPP) - choroba w odmianie klasycznej jest najczęstszą przyczyną pierwotnego łysienia u osób dorosłych. Choroba polega na postępującej nieodwracalnej utracie włosów w wyniku uszkodzenia mieszków włosowych przez proces autoimmunologiczny. LPP jest rzadką skórą odmianą liszaja płaskiego, który atakuje mieszki włosowe. Może występować samodzielnie lub w połączeniu z bardziej powszechnymi postaciami liszaja płaskiego, zazwyczaj typu klasycznego i/lub ustnego. Częstość występowania LPP jest nieznana (www.orpha.net). Choroba występuje dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Zespół Sjögrena - jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, w której dochodzi do powstawania nacieków z limfocytów w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego i upośledzenia ich czynności, a także do zmian zapalnych w wielu układach i narządach. Częstość występowania zespołu Sjögrena ocenia się na 0,5-5% populacji ogólnej.

Układowe zapalenie naczyń - heterogenna grupa chorób, w których zapalenie ściany naczyń krwionośnych powoduje jej uszkodzenie, co może prowadzić do krwawienia oraz ograniczenia przepływu krwi, a w konsekwencji do niedokrwienia i martwicy tkanek zaopatrywanych przez zajęte naczynia. Występuje u 5-10% chorych na RZS, częściej u mężczyzn. U pacjentów z SLE najczęściej występuje zapalenie tętniczek i żyłek skóry, pod postacią zapalenia naczyń związanego z krioglobulinemią lub pokrzywkowego z hipokomplementem. Również spotykane jest zapalenie naczyń obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego, płuc i serca.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2016-2017, w ramach procedury importu docelowego, sprowadzono leki zawierające substancję czynną hydroksychlorochina dla 318 pacjentów (liczba unikalnych peseli we wnioskach), w tym w poszczególnych wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy – 242 pacjentów; toczeń rumieniowaty krążkowy – 22 pacjentów; podostry toczeń rumieniowaty skórny – 21 pacjentów; niezróżnicowana choroba tkanki łącznej – 11 pacjentów; mieszana choroba tkanki łącznej – 12 pacjentów; rumień guzowaty – 1 pacjent; ziarniniak obrączkowy – 2 pacjentów; reumatoidalne zapalenie stawów – 3 pacjentów; liszaj płaski mieszkowy - 2 pacjentów; zespół Sjögrena – 1 pacjent oraz układowe zapalenie naczyń – 1 pacjent.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne wśród opcji terapeutycznych, stosowanych w przypadku ocenianych wskazań, wymieniają inne klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (m. in. chlorochina, metotreksat, cyklofosfamid), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz glikokortykosteroidy (GKS).

Ekspert kliniczny, w przypadku wskazań z zakresu reumatologii, jako technologię alternatywną wskazuje chlorochinę (produkt leczniczy Arechin). Z kolei według opinii eksperckiej w zakresie angiologii, we wskazaniu układowe zapalenie naczyń w ostrej fazie choroby stosuje się leczenie indukujące remisję, a po jej osiągnięciu – leczenie podtrzymujące. Sposób leczenia zależy od obrazu klinicznego i nasilenia choroby. Wśród opcjonalnie stosowanych leków ekspert kliniczny wymienia glikokortykosteroidy, cyklofosfamid czy leki immunosupresyjne.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32) produkt leczniczy Arechin (chlorochina) jest obecnie refundowany jako lek dostępny w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach: zimnica, pełzakowica i ropień wątroby (jako lek II rzutu), różne postacie tocznia rumieniowatego (postać układowa - SLE, przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy - DLE) i reumatoidalne zapalenie stawów oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: choroby autoimmunizacyjne i porfiria skórna późna.

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Plaquenil, hydroksychlorochina (HCQ) to substancja hamująca aktywację receptorów TLR (ang. Toll-like receptors), które tworzą jeden z głównych systemów wczesnego ostrzegania w układzie immunologicznym. Jednak mechanizm działania hydroksychlorochiny nie został w pełni poznany.

Oceniane produkty lecznicze są zarejestrowane w następujących wskazaniach:

- Plaquenil
 - dorośli:
 - ✓ reumatoidalne zapalenie stawów,
 - ✓ toczeń rumieniowaty układowy i krążkowy,
 - ✓ stany dermatologiczne (spowodowane lub zaostrzone przez światło słoneczne),
 - dzieci:
 - ✓ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (w połączeniu z innymi terapiami),
 - ✓ toczeń rumieniowaty układowy i krążkowy,
- Quensyl
 - ✓ reumatoidalne zapalenie stawów,
 - ✓ modzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (w połączeniu z innymi terapiami),
 - ✓ toczeń rumieniowaty układowy ,
 - ✓ profilaktyka i leczenie malarii.

Wskazania zarejestrowane nie obejmują wszystkich wskazań wnioskowanych.

Produkty zawierające hydroksychlorochinę nie są dopuszczone do obrotu w Polsce.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Przegląd systematyczny dowodów naukowych stanowi aktualizację przeglądu systematycznego z 2013 r. w przypadku wskazań: toczeń rumieniowaty układowy, niezróżnicowana choroba tkanki łącznej, mieszana choroba tkanki łącznej, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena oraz układowe zapalenie naczyń.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach oparto na następujących dowodach:

- toczeń rumieniowaty układowy

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego z 2013 r. nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy. W związku z powyższym

przedstawiono podsumowanie wyników przeglądu systematycznego Ruiz-Iratorza 2010, uwzględnionego w opracowaniu analitycznym Agencji z 2013 r., w którym oceniano zastosowanie leków przeciwmalarycznych w terapii tocznia, w tym hydroksychlorochiny i chlorochiny (włączono 95 badań).

- toczeń rumieniowaty krążkowy

Jessop 2017 - przegląd systematyczny, w którym oceniano wpływ leków na toczeń rumieniowaty krążkowy. Włączono 5 badań z udziałem 197 osób (w wieku 17-82 lata). Czas trwania choroby wynosił od 1 miesiąca do 16 lat. Oceniane interwencje to: miejscowe steroidy, HCQ, acyretreyna, salbutamol, takrolimus i pimekrolimus.

- podostry toczeń rumieniowaty skórny

Nie odnaleziono dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

- niezróżnicowana choroba tkanki łącznej

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego z 2013 r. nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy. W związku z powyższym przedstawiono podsumowanie wyników przeglądu literatury Iaccarino 2013, uwzględnionego w opracowaniu analitycznym Agencji z 2013 r., skrótowo odnoszące się do zastosowania hydroksychlorochiny w terapii zespołów nakładających się.

- mieszana choroba tkanki łącznej

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego z 2013 r. nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy. W związku z powyższym przedstawiono podsumowanie wyników przeglądu niesystematycznego Ortega-Hernandez 2012, w którym skrótowo odnosiono się do skuteczności leczenia MCTD.

- rumień guzowaty

- Alloway 1995 - opis przypadku 38-letniej kobiety z 24-letnią historią nawracającego rumienia guzowatego. Zaostrzenia choroby były leczone z powodzeniem kilkutygodniowymi kursami doustnego prednizonu, lecz pacjentka nie odpowiadała poprawą stanu zdrowia na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby. Pacjentka rozpoczęła terapię HCQ w dawce 2x200 mg na dobę.

- Jarret 1996 - opis przypadku 52-letniej kobiety z 7-letnią historią nawracającego rumienia guzowatego. Pacjentka leczona była niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i systemowymi steroidami. Prednizon dawał tylko częściową odpowiedź na leczenie, a w przypadku odstawienia leku następowało zaostrzenie choroby. Pacjentka zaczęła przyjmować HCQ w dawce 2x200 mg na dobę łącznie z 15 mg prednizonu raz na dobę.

- ziarniniak obrączkowaty

- Lukacs 2015 - przegląd systematyczny, którego celem było podsumowanie metod leczenia uogólnionego ziarniniaka obrączkowatego (miejscowe i systemowe steroidy, terapia PUVA, izotretynoina, dapson, pentoksyfina, hydroksychlorochina, cyklosporyna, IFN-c, jodek potasu, nikotynamid, niacynamid, salicylic acid, dipyridamole, PDT, estry kwasu fumarowego, etanercept, infliksymab, adalimumab). W odniesieniu HCQ włączono 3 opisy/serie przypadków (Cannistraci 2005; Simon 1994; Carlin 1987); łącznie 16 pacjentów leczonych HCQ.

- Grewal 2017 - badanie retrospektywne, w którym analizowano przypadki ziarniniaka obrączkowatego u pacjentów leczonych w jednym ośrodku, w USA, w okresie między

2009 a 2016 r. Ostatecznie w badaniu uwzględniono 35 przypadków z potwierdzonym histologicznie ziarniniakiem obrączkowatym – 80% stanowiły kobiety, średnia wieku w momencie diagnozy wynosiła 54 lata (zakres 28-79 lat), 77,1% pacjentów miało postać uogólnioną choroby, 17,1% postać lokalną, a 5,7% postać podskórną. 18 z włączonych pacjentów było leczonych HCQ.

- Cannistraci 2005 - opis serii 9 przypadków (4 kobiety i 5 mężczyzn); średnia wieku wyniosła 49,2 roku (zakres 7-65 lat); diagnoza uogólnionego ziarniniaka obrączkowatego została potwierdzona biopsją. Średni okres występowania objawów skórnych wynosił 22,1 miesiąca (zakres 6-36 miesięcy). Pacjenci byli wcześniej leczeni z wykorzystaniem m. in. systemowych steroidów, cyklosporyny, systemowych retinoidów czy terapii PUVA (z ang. Psoralen Ultra-Violet A – fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów, podawanych celem uwrażliwienia skóry na działanie promieni ultrafioletowych) bez oznak poprawy.
- Simon 1994 - opis serii 6 przypadków pacjentów pediatrycznych z potwierdzonym histologicznie uogólnionym ziarniniakiem obrączkowatym (2 dziewczynki i 4 chłopców). W przypadku wszystkich pacjentów nie odnotowano odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami. 4 pacjentów przyjmowało chlorochinę (3mg/kg m.c./dobę), a 2 HCQ (6 mg/kg m.c./dobę).
- reumatoidalne zapalenie stawów
 - Rempenault 2017 - przegląd systematyczny, którego celem była ocena wpływu HCQ na układ sercowo-naczyniowy u pacjentów z RZS. Do przeglądu włączono 16 badań, w tym do metaanalizy 9 (7 badań kohortowych, 2 badania kliniczne). Ogółem włączono 35 213 pacjentów, w tym 12 245 pacjentów, którzy byli leczeni HCQ i 22 968 pacjentów, u których nie stosowano HCQ. Stężenie lipidów było badane u 6 536 pacjentów leczonych i 9 760 nie stosujących HCQ, częstość występowania cukrzycy badano u 4 811 pacjentów stosujących i 12 074 nie leczonych HCQ, oporność na insulinę analizowano u 80 pacjentów leczonych HCQ i 243 nie stosujących leku, poziom HbA1c badano u 33 pacjentów stosujących i 31 nie leczonych HCQ, a częstość występowania choroby sercowo-naczyniowej (CVD) badano u 824 pacjentów leczonych HCQ i 1 029 nie stosujących ocenianego leku. Okres leczenia/obserwacji był zróżnicowany w zależności od badania.
 - Hazlewood 2016 - przegląd systematyczny, w którym oceniano stosowanie metotreksatu w monoterapii lub w połączeniu z innymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. synthetic disease-modifying antirheumatic drugs sDMARD), lekami biologicznymi lub tofacitinibem u dorosłych pacjentów z RZS. Włączono 158 badań, ponad 37 000 pacjentów. Główne punkty końcowe: odpowiedź ACR-50 (znaczną poprawą kliniczną), progresja radiograficzna oraz przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Mediana okresu choroby była zróżnicowana w zależności od badania i wynosiła od 0,2 do 9,5 roku.
- liszaj płaski mieszkowy
 - Rącz 2013 - przegląd systematyczny dotyczący oceny skuteczności dostępnych opcji terapeutycznych dla łysienia czołowego włókniejącego (ang. frontal fibrosing alopecia FFA) i określenie możliwości leczenia dla przyszłych badań. W odniesieniu do FFA odnaleziono 2 badanie prospektywne (1 kontrolowane, 1 niekontrolowane), 7 retrospektywnych serii przypadków oraz 7 opisów przypadków. W odniesieniu do liszaju płaskiego mieszkowego (ang. lichen planopilaris LPP) odnaleziono 4 badania prospektywne (1 z grupą kontrolną i 3 bez grupy kontrolnej), 7 retrospektywnych serii przypadków oraz 15 opisów przypadków. W przypadku FFA włączono do przeglądu

114 pacjentów, którzy otrzymali 10 różnych schematów leczenia FFA. Najczęściej stosowanymi były doustne inhibitory 5-alfa reduktazy. 33 pacjentów na 114 przyjmowało doustnie leki przeciwmalaryczne (hydroksychlorochinę lub chlorochinę). W przypadku terapii LPP uwzględniono 218 pacjentów, spośród których 71 stosowało HCQ (w tym 22 w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami). Okres leczenia/obserwacji był zróżnicowany w zależności od leczenia.

- Naeini 2017 - badanie RCT, jednoośrodkowe, którego celem było porównanie skuteczności metotreksatu i hydrochlorochiny na oporny liszaj płaski mieszkowy. W badaniu wzięło udział 29 pacjentów, w tym 21 kobiet w okresie od lutego 2015 do grudnia 2016 r. Pacjenci zostali losowo podzieleni na dwie grupy. Interwencje: pierwsza grupa - 15 mg metotreksatu tygodniowo, druga - HCQ 200 mg dwa razy dziennie przez 6 miesięcy. Wskaźnik aktywności liszaja mieszkowego (LPPAI) był mierzony przed interwencją, a następnie po 2, 4 i 6 miesiącach.
- Dhonncha 2017 - opis 23 przypadków pacjentów z kliniczną i histopatologiczną diagnozą LPP, którzy byli leczeni HCQ w jednym ośrodku, w Irlandii, w okresie między marcem 2009 i 2015 r. 27 pacjentów, w tym 92,6% kobiet, zostało początkowo zakwalifikowanych do badania. Średni wiek osób to 56,3 lata, natomiast średni wiek rozpoznania choroby to 42,5 u mężczyzn i 57,4 roku u kobiet. Z 27 pacjentów 23 spełniło wszystkie kryteria i zostało włączonych do badania. Celem badania było zidentyfikowanie odsetka odpowiedzi i tolerancji na HCQ w grupie pacjentów z LPP. Do badania zostali włączeni pacjenci z potwierdzonym przez biopsję LPP, powyżej 18 r.ż., którzy już stosowali HCQ. Pełna odpowiedź kliniczna została zidentyfikowana jako brak zgłaszanych objawów, brak progresji wypadania włosów i brak dowodów na aktywność choroby (rumień itd.).
- Lyakhovitsky 2015 - w publikacji opisano wyniki retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej wszystkich pacjentów z klinicznym i histopatologicznym rozpoznaniem LPP, leczonych w jednym ośrodku, w Izraelu, w okresie między lutym 2009 a lipcem 2013 r. Wyniki dotyczą 46 przypadków (38 kobiet i 8 mężczyzn), z czego 29 osób było leczonych HCQ. U 39,2% zaobserwowano asymptomatyczne wypadanie włosów, LPP obejmował całą skórę głowy u 39,1% pacjentów, wierzchołek głowy u 28,3%, przednią skórę głowy i wierzchołek w 17,4%, a po 6,5% pacjentów miało zajęty obszar głowy przednio-skroniowy oraz tylny i ciemieniowy.
- Ladizinski 2013 - w publikacji opisano wyniki retrospektywnego badania, w którym analizowano przypadki łysienia czołowego włókniejącego (FFA) u pacjentów zdiagnozowanych w jednym ośrodku, w USA, w okresie między 2004 a 2011 r. Ostatecznie do badania włączono 19 kobiet spełniających kryteria, w tym 6 z centralną utratą włosów na głowie, 4 ze szczególną formą łysienia włóknistego (fibrosing alopecia in a pattern distribution - FADP) i 2 z FPL (w publikacji nie rozwinięto skrótu). Frontowa recesja włosów była obecna u wszystkich pacjentek. Średni wiek wystąpienia wypadania włosów wynosił 55,9 (zakres 40-78 lat). Wszystkie próbki z biopsji skóry głowy były zgodne z liszajem płaskim mieszkowym.
- Bhuiyan 2010 - opis 80 przypadków (27 kobiet i 53 mężczyzn) w grupie wiekowej 20-60 lat, w okresie od lipca 2007 do czerwca 2009 w 3 ośrodkach, w Bangladeszu. Wszystkie przypadki zostały zdiagnozowane klinicznie i histopatologicznie. Pacjentów podzielono losowo na 2 grupy: jednej podano HCQ 400 mg dziennie, drugiej gryzeofulwinę 500 mg dziennie, przez 6 miesięcy.
- Donati 2011, Chiang 2010, Samrao 2010 - serie przypadków uwzględnione w przeglądzie systematycznym Rącz 2013, zatem odstąpiono od ich szczegółowego opisu i prezentacji wyników.

- zespół Sjögrena
 - Wang 2017 - przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa hydroksychlorochiny (HCQ) w leczeniu pierwotnego zespołu Sjögrena. Odnaleziono 4 badania obejmujące 215 pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena, w tym 2 badania randomizowane (jedno podwójnie zaślepione badanie typu crossover i jedno otwarte badanie retrospektywne), które poddano analizie w ramach przeglądu. Wielkość badanej próby wahała się od 19 do 120 pacjentów w poszczególnych badaniach. Czas leczenia wynosił od 12 tygodni do 2 lat. Analizowano punkty końcowe odczuwalne dla pacjenta (zespół suchego oka, zmęczenie i ból) oraz obiektywne (wskaźnik opadania erytrocytów i test Schirmera - będący badaniem wydzielania łez).
 - Yoon 2017 - badanie RCT uwzględnione w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Wang 2017, zatem odstąpiono od opisu i prezentacji wyników publikacji.
 - Demarchi 2017 - badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, w którym porównywano częstość występowania objawów pozagruzołowych (ang. Extraglandular Manifestations EGM) u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena (ang. Primary Sjögren's Syndrome pSS) leczonych i nieleczonych HCQ. Okres obserwacji wynosił co najmniej rok. EGM były określone za pomocą skali ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index). Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od ich przyjmowania lub nie terapii HCQ. Autorzy oceniali stosowanie HCQ i jej związek z EGM. Terapia HCQ została zdefiniowana jako ciągłe stosowanie leku przez co najmniej 3 miesiące. W badaniu porównywano częstość występowania EGM między grupami za pomocą testu chi-kwadrat lub testu dokładnego Fishera (ang. Fisher's Exact Test). Do badania włączono 221 pacjentów (w tym 97,3% kobiet). Średni wiek pacjentów: 55,7 lat; średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 48,8 lat; mediana czasu trwania choroby wynosiła 60 miesięcy. 170 pacjentów (77%) stosowało HCQ. Do badania włączono 221 pacjentów (97,3% kobiet). Stu siedemdziesięciu pacjentów (77%) otrzymało HCQ. Około połowa pacjentów miała co najmniej jeden EGM w trakcie trwania choroby, u 20% z nich EGM rozwinął się przed wystąpieniem zespołu suchości, a u 26% równocześnie z nim.
 - Fang 2017 - badanie retrospektywne, w którym badano wpływ HCQ na ryzyko zachorowania na raka u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena. Wykorzystano Tajwańską Narodową Bazę Ubezpieczeń Zdrowotnych, aby porównać częstość występowania nowotworów między pacjentami z zespołem Sjögrena, którzy stosowali bądź nie stosowali HCQ, przez co najmniej 6 miesięcy w okresie 1 lub 3 lat. Włączono 1 148 pacjentów z co najmniej 6-miesięczną ekspozycją na hydroksychlorochinę w 1 rok po rozpoznaniu i 1148 pacjentów bez. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6 lat.
- układowe zapalenie naczyń
 - Misra 2017 - przegląd systematyczny, którego celem było określenie efektywności terapii cDMARD w przypadku pacjentów z chorobą Takayasu oraz olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (obie jednostki chorobowe składają się na układowe zapalenie naczyń dużych (aorta i jej największe odgałęzienia). W przypadku olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic odnaleziono 1 badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo obejmujące 64 pacjentów, z nowozdiagnozowaną, niepowikłaną chorobą, potwierdzoną biopsją. 32 pacjentów przyjmowało HCQ w dawce 400 mg na dobę, druga połowa badanych stosowała placebo, w obu grupach stosowano równocześnie prednizolon. Okres obserwacji wynosił 96 tygodni. W przypadku choroby Takayasu nie odnaleziono danych dotyczących stosowania HCQ.

- Jachiet 2015 - badanie retrospektywne przeprowadzone we Francji, do którego włączono 57 pacjentów z pokrzywkowym zapaleniem naczyń z hipokomplementem. Wszyscy pacjenci otrzymywali co najmniej jedną terapię antyhistaminą, które była nieskuteczna. Średnia liczba dodatkowych terapii wynosiła 3. Najczęściej leczono pacjentów hydroksychlorochiną, a następnie stosowano: kolchicynę, dapson, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, azatioprynę, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, rytuksymab. Czas do niepowodzenia leczenia był mierzony od daty rozpoczęcia leczenia do nawrotu choroby wymagającej nowej terapii dodatkowej lub nawrotu. Do analizy terapeutycznej włączono pacjenci z co najmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji.

Skuteczność

- toczeń rumieniowaty układowy

- Ruiz-Irastorza 2010

W przeglądzie przedstawiono wyniki badań (4 RCT, w tym 2 podwójnie zaślepienie; 4 badania prospektywne i 3 retrospektywne) odnoszące się do aktywności choroby (mierzonej typowymi skalami aktywności, kryteriami objawowymi lub kryteriami remisji toczenia nerkowego) po zastosowaniu HCQ. We wszystkich badaniach aktywność toczenia spadała (bez względu na sposób jej pomiaru), jednak nie wszystkie wyniki osiągnęły istotność statystyczną. Częstość ciężkich zaostrzeń także spadała, jednak wyniki w zakresie tego punktu końcowego nie były istotne statystycznie. W trzech badaniach stwierdzono zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów, przy czym nie wszystkie wyniki osiągnęły istotność statystyczną. Leczenie HCQ miało korzystny wpływ na profil lipidowy w 7 z 9 badań (brak wpływu dotyczył badań z Chin i Iranu). W odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego zakrzepicy odnaleziono 8 badań (w tym 5 prospektywnych kohortowych), przy czym różni je definicja grupy leczonej – do 5 badań włączono leczonych kiedykolwiek, w 3 – leczonych bezpośrednio przed wystąpieniem zakrzepicy lub zatoru. Badania prowadzone wg węższego kryterium wykazały spadek częstości epizodów zakrzepicy pod wpływem leczenia przeciwmalarycznego, przy czym nie wszystkie wyniki były istotne statystycznie. W przypadku punktu końcowego dotyczącego nieodwracalnego uszkodzenia narządów (mierzonego wg skali SDI - Systemic Lupus International Collaborating Clinics–American College of Rheumatology Damage Index) odnaleziono 2 badania, które wykazały korzystny, istotny statystycznie, efekt ochronny leczenia HCQ – w przypadku chorych bez początkowych uszkodzeń narządów hazard względny (ang. hazard ratio HR) wynosił $HR=0,55$ 95%CI (0,4-0,87). W przypadku oceny przeżycia chorych odnaleziono 3 badania, w tym 2 dotyczące HCQ. Badanie prospektywne kohortowe (Ruiz-Irastorza 2006) objęło 232 osoby z Kraju Basków; 83% zgonów nastąpiło w grupie nigdy nie leczonej środkami przeciwmalarycznymi (HCQ/chlorochiną); hazard względny wynosił $HR=0,13$ 95%CI (0,04-0,39). Z kolei badanie kliniczno-kontrolne (Alarcon 2007) objęło 244 osoby; odnotowano 5% zgonów w grupie leczonej i 17% zgonów w grupie nieleczonej (wyniki osiągnęły istotność statystyczną), a nieskorygowany iloraz szans (ang. odds ratio OR) wynosił $OR=0,28$ 95%CI (0,054-0,301).

- toczeń rumieniowaty krążkowy

- Jessop 2017

Wyniki badania uwzględnionego w przeglądzie systematycznym (Ruzicka 1992), porównującego HCQ (400 mg) i acytretynę (50 mg), wskazują na podobną skuteczność

obu leków. Całkowitą odpowiedź odnotowano odpowiednio u 50% (15/30) pacjentów leczonych HCQ i 46% (13/28) pacjentów stosujących acytretynę. Zmniejszenie tocznia o 50% obserwowano u 68% (17/25) pacjentów stosujących HCQ vs 42% (10/24) pacjentów leczonych acytretyną. Ponadto autorzy przeglądu w odniesieniu do badań oceniających pozostałe leki, wskazują, że krem fluocynonidowy okazał się prawie 3 razy skuteczniejszy niż krem hydrokortyzonowy (Roenigk 1980). Jednak osiągnięte wyniki nie były istotne statystycznie.

Autorzy przeglądu konkludują, że nie ma obecnie wystarczających dowodów, pozwalających jednoznacznie określić leczenie DLE.

- niezróżnicowana choroba tkanki łącznej

- Iaccarino 2013

Autorzy ww. przeglądu literatury wnioskuje, że leczenie zespołów nakładających się opiera się na kortykosteroidach, hydroksychlorochinie i, jeśli to konieczne, lekach immunosupresyjnych. W przypadku nawrotów choroby należy rozważyć stosowanie immunoglobulin w wysokich dawkach lub leków biologicznych.

- mieszana choroba tkanki łącznej

- Ortega-Hernandez 2012

Autorzy ww. publikacji wnioskuje jedynie, że leki przeciwmalaryczne stosowane są w leczeniu mieszanej choroby tkanki łącznej z różnym stopniem powodzenia. Hydroksychlorochina jest stosowana w leczeniu objawów choroby ogólnoustrojowej, bólów mięśniowych, zapalenia stawów oraz może być skuteczna w pokrzywkowym zapaleniu naczyń po okresie stosowania kortykosteroidów.

- rumień guzowaty

- Alloway 1995

W opisie przypadku, w okresie 3 miesięcy stosowania HCQ, odnotowano znaczną poprawę stanu zdrowia pacjentki (znaczną redukcja ilości i nasilenia zmian chorobowych). Pacjentka dobrze odpowiadała na leczenie w okresie 6-miesięcznej terapii HCQ.

- Jarret 1996

W opisie przypadku pacjentki odnotowano poprawę stanu zdrowia po rozpoczęciu terapii HCQ i po 8 tygodniach terapii odstawiono steroidy. Poprawa stanu zdrowia utrzymywała się i po kolejnych 8 tygodniach obniżono dawkę HCQ do 200 mg raz na dobę. Łagodne zaostrzenie wymagało ponownego podwojenia dawki leku. Po kolejnych 3 miesiącach pacjentka zaprzestała stosowania HCQ, a choroba pozostała wyciszona.

- ziarniniak obrączkowaty

- Lukács 2015

Publikacja Carlin 1987, uwzględniona w ww. przeglądzie systematycznym, dotyczyła opisu jednego przypadku (pacjent stosował HCQ w dawce 2x200 mg/dobę). W wyniku terapii uzyskano prawie całkowitą remisję objawów choroby. Wyniki dwóch pozostałych badań włączonych do przeglądu Lukács 2015 – opisów serii przypadków przedstawiono szczegółowo poniżej (Cannistraci 2005, Simon 1994).

Autorzy przeglądu sugerują, że konieczne są randomizowane badania kliniczne w celu określenia terapii ziarniaka obrączkowatego.

- Grewal 2017

Wyniki retrospektywnego badania wskazują, że u 10 z 18 pacjentów (55,6%) leczonych HCQ odnotowano poprawę stanu zdrowia. U prawie wszystkich pacjentów, którym przypisano HCQ obserwowano wcześniej brak skuteczności lub niewystarczającą skuteczność innych terapii (12 pacjentów stosowało wcześniej steroidy, 10 acetonid triamcynolonu, 5 takrolimus i 5 minocyklinę). Średni czas terapii HCQ do odnotowania poprawy wynosił 3,6 miesiąca.
- Cannistraci 2005

W opisie 9 przypadków (4 kobiety i 5 mężczyzn) odnotowano poprawę w odniesieniu do objawów skórnych u wszystkich pacjentów (u 4 pacjentów po 15 dniach, u pozostałych 5 po miesiącu). Kompletna remisja miała miejsce w ciągu 6-7 tygodni leczenia bez względu na początkowe nasilenie objawów czy choroby towarzyszące.
- Simon 1994

W opisie 6 przypadków (pacjenci pediatryczni) pierwsze objawy remisji zaobserwowano po 10 dniach od wdrożenia leczenia, natomiast kompletna remisja objawów miała miejsce po 4-6 tygodniach u wszystkich dzieci. Dawkowanie leków zostało zredukowane o połowę po 3 tygodniach u 2 pacjentów. W 2 tygodnie po remisji objawów zaprzestano podawania leków u wszystkich pacjentów. Po zakończeniu leczenia nie odnotowano wznowy u żadnego pacjenta w średnim okresie obserwacji wynoszącym 2,5 roku (zakres 1-5 lat).
- reumatoidalne zapalenie stawów
 - Rempenault 2017

Wyniki ww. przeglądu systematycznego wskazują, że istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii dla porównania między grupami przyjmującą i nieprzyjmującą HCQ odnotowano w następujących punktach końcowych:

 - ✓ Stężenie cholesterolu całkowitego - różnica średnich (ang. mean difference MD) wynosiła MD=-9.8 (95% CI: -14.0; -5.6),
 - ✓ Stężenia LDL - różnica średnich MD=-10.6 (95% CI: -14.2; -7.0),
 - ✓ Stężenia HDL - różnica średnich MD=+4.1 (95% CI: 2.2; 6.0)
 - ✓ Stężenia trójglicerydów - różnica średnich MD=-19.2 (95% CI: -27.2; -11.1).
 - ✓ Częstość występowania cukrzycy była niższa w przypadku pacjentów, którzy chociaż raz przyjęli HCQ w porównaniu z pacjentami, którzy nigdy nie otrzymali HCQ; iloraz szans wynosił HR=0,59; 95%CI (0,49; 0,70).

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu wydaje się, że HCQ zmniejsza oporność na insulinę i częstość występowania choroby sercowo-naczyniowej (CVD), jednak jest za mało danych, aby móc przeprowadzić metaanalizę. Autorzy wnioskują, że poza ograniczoną skutecznością w zakresie aktywności i progresji choroby, HCQ może korzystnie wpływać na profil metaboliczny oraz także, w mniejszym stopniu, na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na RZS. Zdaniem autorów sugeruje to, że HCQ może być skuteczna w połączeniu z innymi klasycznymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sDMARD, synthetic disease-modifying antirheumatic drugs).
 - Hazlewood 2016

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej metotreksatu, kilka terapii było statystycznie lepszych od doustnego metotreksatu pod względem odpowiedzi ACR-50: tzw. terapia potrójna (metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochina), kilka leków biologicznych (abatacept, adalimumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab) i tofacitinib. Szacowane prawdopodobieństwo odpowiedzi ACR-50 było podobne pomiędzy ww. terapiami (zakres 56-67%) w porównaniu z 41% w przypadku metotreksatu. Metotreksat w skojarzeniu z adalimumabem, etanerceptem, certolizumabem lub infliksymabem był statystycznie skuteczniejszy od doustnego metotreksatu pod względem hamowania progresji radiologicznej, ale szacowana średnia zmiana w ciągu jednego roku (w przypadku każdego z ww. skojarzeń) była mniejsza niż minimalna klinicznie istotna różnica tj. 5 jednostek w skali Sharpa-van der Heijde.

W grupie pacjentów, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na metotreksat, kilka terapii było statystycznie lepszych od doustnego metotreksatu w zakresie odpowiedzi ACR-50: terapia potrójna, metotreksat + hydroksychlorochina, metotreksat + leflunomid, metotreksat + złoto podawane domięśniowo, metotreksat + większość leków biologicznych i metotreksat + tofacitinib. Prawdopodobieństwo odpowiedzi wyniosło 61% przy terapii potrójnej, natomiast zakres pozostałych terapii wynosił 27-70%. Żadne leczenie nie było statystycznie lepsze od doustnego metotreksatu w hamowaniu progresji radiologicznej.

Autorzy przeglądu wnioskują, że terapia potrójna (metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochina) i większość schematów łączących biologiczne DMARD z metotreksatem były skuteczne w kontrolowaniu aktywności choroby.

- liszaj płaski mieszkowy

- Rącz 2013

Wyniki przeglądu wskazują, że w leczeniu FFA doustne inhibitory 5-alfa reduktazy skutkowały dobrą odpowiedzią kliniczną (45% pacjentów). W przypadku HCQ odpowiedź kliniczna całkowita była na poziomie ok. 30%, a częściowa - 39%. Efekty leczenia były widoczne po 6 miesiącach terapii. Wyniki przeglądu wskazują, że nieskuteczne w przypadku FFA są miejscowe kortykosteroidy. Pozostałe terapie były stosowane u mniej niż 10 pacjentów.

Natomiast w leczeniu LPP pierwszą linią leczenia są kortykosteroidy, a następnie cyklosporyna (dobra odpowiedź kliniczna wynosiła ok. 60%). HCQ wykazała odpowiedź kliniczną na poziomie 23%.

Autorzy wnioskują, że aktualnie mimo braku skutecznego leczenia FFA, najlepszym wyjściem jest stosowanie inhibitorów 5-alfa reduktazy, które mogą dodatkowo wpływać na towarzyszące łysienie androgenowe. Natomiast w leczeniu LPP najczęściej stosuje się kortykosteroidy i cyklosporynę.

- Naeini 2017

Wyniki ww. badania RCT wskazują, że po 2 miesiącach średni wskaźnik aktywności liszaja mieszkowego (LPPAI) istotnie statystycznie zmniejszył się w grupie leczonej metotreksatem w porównaniu do grupy leczonej HCQ (średni spadek LPPAI wynosił 1,68 w grupie metotreksatu vs 0,8 w grupie HCQ), a po 6 miesiącach różnica między grupami była jeszcze większa i istotna statystycznie (średni spadek LPPAI wynosił 3,3 w grupie metotreksatu vs 1,51 w grupie HCQ).

Ponadto istotne statystycznie różnice w poprawie objawów zaobserwowano w grupie leczonej metotreksatem w przypadku: świądu, rumienia, rumienia

okołomieszkowego, rogowacenia mieszkowego. Natomiast w grupie leczonej HCQ jedyna istotną statystycznie różnicę odnotowano dla rumienia.

Autorzy badania wnioskują, że metotreksat był skuteczniejszy niż HCQ w leczeniu opornego liszaja płaskiego mieszkowego.

- Dhonncha 2017

W opisie 23 przypadków pacjentów całkowitą odpowiedź na leczeniu uzyskano u 61% pacjentów, a 9% wykazało częściową odpowiedź. Średni czas leczenia wynosił 13,3 miesiąca.

- Lyakhovitsky 2015

Wyniki badania stanowiącego retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej pacjentów, wskazują, że zastrzyki z kortykosteroidów spowodowały najwyższy wskaźnik poprawy symptomów. HCQ w połączeniu z miejscowym zastosowaniem kortykosteroidów daje najlepszy wskaźnik remisji choroby.

W większości przypadków (22 na 25) terapię HCQ połączono z kortykosteroidami. To leczenie spowodowało remisję u 5 z 25 (20%); częściową poprawę u 16 (64%) i nie było skuteczne u 4 (16%) pacjentów. Początek poprawy nastąpił po średnim przedziale czasowym wynoszącym 2,2 miesiąca (zakres 1-4 miesięcy) po rozpoczęciu terapii. Odsetek remisji wyniósł 6,5% po 3 miesiącach i 33% po 18 miesiącach. U pacjentów, u których uzyskano remisję połowa wymaga ciągłego leczenia w celu utrzymania tego stanu. Żaden pacjent nie miał widocznego odrastania włosów w trakcie któregośkolwiek leczenia.

- Ladizinski 2013

W badaniu zastosowano szereg terapii, w tym sterydy, antybiotyki, hydroksychlorochinę, immunomodulatory, jednak u większości pacjentów wyniki były rozczarowujące. Jedynie u pacjentek, otrzymujących dutasteryd zaobserwowano wstrzymanie progresji choroby, ale żadna z wykorzystanych terapii nie przyczyniła się do odrastania włosów. Zatrzymanie wypadania włosów zaobserwowano u 2 na 4 (50%) pacjentek przyjmujących hydroksychlorochinę (400mg/d).

- Bhuiyan 2010

W opisie serii przypadków, w pierwszej grupie, leczonej HCQ, znalazło się 28 osób, z czego odpowiedź kliniczną uzyskało 7 pacjentów – 17,5%, a umiarkowaną poprawę 21 osób – 52,5%. Natomiast w drugiej grupie, stosującej gryzeofulwinę, było 17 pacjentów, z których 2 (5%) uzyskało pełną odpowiedź kliniczną, a u 15 (37,5%) zaobserwowano poprawę. HCQ wykazała lepszą skuteczność niż gryzeofulwina w leczeniu LPP.

- zespół Sjögrena

- Wang 2017

Analiza zbiorcza wykazała, że w przypadku wpływu na suchość błony śluzowej ust, skuteczność HCQ jest nieco wyższa niż placebo (zbiorczy odsetek = 47,9%; 95% CI: 38,2-57,8% dla HCQ, dla placebo = 42,6%; 95% CI: 30,6-55,1%). Dla zespołu suchego oka, skuteczność HCQ była również nieco wyższa niż placebo (odpowiednio 50,6%; 95% CI: 40,8-60,3% vs 46,4%; 95% CI: 28,8-64,5%). Jeżeli chodzi o ból, skuteczność HCQ (48,9%; 95% CI: 38,7-59,1%) była wyższa niż placebo (35,8%; 95% CI: 23,5-49,0%). Dla zmęczenia, skuteczność HCQ (35,9%; 95% CI: 19,5-54,2%) była zaś niższa niż placebo (51,4%; 95% CI: 7,7-93,8%). W zakresie obiektywnych punktów końcowych wykazano,

że HCQ może istotnie statystycznie obniżyć wskaźnik opadania erytrocytów, natomiast nie wykazano istotnie statystycznego wpływu na test Schirmera.

Wg autorów, przegląd systematyczny wykazał, że nie ma istotnej różnicy pomiędzy HCQ a placebo stosowanymi w pierwotnym zespole Sjögrena w zakresie wpływu na suchość błony śluzowej ust oraz objawy suchego oka. Dla zmęczenia, skuteczność HCQ była niższa niż placebo, a w przypadku bólu wyższa. HCQ może obniżyć wskaźnik opadania erytrocytów, ale nie wpływa na test Schirmera. Dostępne dane są jednak bardzo ograniczone i słabej jakości. Potrzebne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych porównawczych badań randomizowanych, które dostarczyłyby dowodów wyższej jakości, mogących potwierdzić bądź podważyć dotychczasowe wnioski.

- Demarchi 2017

Wyniki badania wskazują, że ogółem EGM występowały rzadziej u osób stosujących terapię HCQ (36,5%) w porównaniu do nieleczonych HCQ (63,5%). Rozpatrując każdy EGM oddzielnie - objawami, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie nieleczonej vs grupa leczona HCQ były: zapalenie stawów, zmęczenie, plamica, objaw Raynauda oraz hipergammaglobulinemia.

Leczeniu immunosupresyjnemu zostało poddanych 28 pacjentów (12,7%), z których 13 także otrzymywało HCQ. Pierwszym powodem terapii immunosupresyjnej była obecność zapalenia stawów u 12/28 pacjentów (42,8%), a lekiem stosowanym we wszystkich przypadkach był metotreksat. Tylko 3 pacjentów wymagało leczenia cyklofosfamidem, ze względu na obecność kłębuszkowego zapalenia nerek, zapalenia naczyń i śródmiąższowej choroby płuc. Żaden z tych pacjentów nie otrzymał leczenia biologicznego.

Istotnie statystycznie niższą częstość występowania EGM zaobserwowano u pacjentów leczonych HCQ, co potwierdza skuteczność tej terapii w leczeniu pSS. Zdaniem autorów konieczne są jednak dalsze badania prospektywne na większą skalę w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.

- układowe zapalenie naczyń

- Misra 2017

Pierwszorzędowy punkt końcowy (redukcja dawki prednizolonu do ≤ 5 mg na dobę trwająca co najmniej 3 miesiące) został osiągnięty przez podobną liczbę pacjentów w obu grupach: u 14 pacjentów otrzymujących HCQ i u 21 pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów leczonych HCQ wystąpiło 20 nawrotów choroby, a u pacjentów otrzymujących placebo - 14 nawrotów choroby. Żadna z zaobserwowanych różnic nie była istotna statystycznie. Natomiast u pacjentów otrzymujących HCQ występowała istotna statystycznie ok. 2,5 razy większa szansa nawrotu choroby w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (iloraz szans wynosił $HR=2,52$; $95\%CI (1,14; 5,57)$).

Autorzy wnioskują, że HCQ jest nieskuteczna jako lek zmniejszający zapotrzebowanie na steroidy w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic. Wg autorów publikacji istnieje potrzeba przeprowadzania dużych, wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań w celu dokładnej oceny skuteczności cDMARD w układowym zapaleniu naczyń dużych.

- Jachiet 2015

Autorzy zdawkowo przedstawiają wyniki odnośnie stosowania HCQ – na podstawie analizy krzywych czasu do niepowodzenia leczenia stwierdzono, że HCQ wydaje się być równie skuteczna jak kortykosteroidy w pierwszej linii leczenia pacjentów z pokrzywkowym zapaleniem naczyń z hipokomplementem.

Bezpieczeństwo

- toczeń rumieniowaty układowy

- Ruiz-Irastorza 2010

W przeglądzie uwzględniono 4 badania odnoszące się do profilu bezpieczeństwa podczas stosowania hydroksychlorochiny u chorych na SLE (w tym 2 retrospektywne, 1 prospektywne i 1 RCT). W badaniu retrospektywnym Avin~a-Zubieta 1998 porównano częstość działań niepożądanych hydroksychlorochiny i chlorochiny u 940 chorych (w tym 178 z SLE). Wyniki badania wskazują, że działania niepożądane były rzadkie i zwykle łagodne, skórne lub pokarmowe. Toksyczność była powodem odstawienia leków przeciwmalarycznych przez 15% chorych. Hydroksychlorochina powoduje mniej działań niepożądanych niż chlorochina (14,7% vs 28,4%), a wynik osiągnął istotność statystyczną. Toksyczność oczną leków przeciwmalarycznych oceniono w 7 badaniach, obejmujących także pacjentów chorych na inne niż SLE choroby. U 2 spośród 2043 chorych (0,1%) leczonych hydroksychlorochiną przez średnio ok. 10 lat stwierdzono toksyczność dla siatkówki (podsumowanie 6 badań). U 16 spośród 647 chorych (2,5%) leczonych chlorochiną przez średnio 10 lat stwierdzono toksyczność dla siatkówki (podsumowanie 2 badań). Szansa wystąpienia toksyczności dla siatkówki była ok. 26 razy większa w grupie leczonej chlorochiną vs HCQ. Iloraz szans wyniósł $OR=25,88$ 95%CI (6,05-232,28). Uwzględnienie w analizie niepotwierdzonych przypadków toksyczności ocznej nieco zmniejsza OR ($OR=9,16$, 95%CI (3,42-28,47)), jednak nie ma wpływu na znamienność statystyczną różnicy między lekami. W badaniach uwzględnionych w przeglądzie nie odnotowano przypadków kardiotoxyczności. Wpływ na płód oceniono łącznie w 10 badaniach obejmujących chorych na SLE (275 ciężarnych leczonych hydroksychlorochiną) i 1 badaniu w populacji ciężarnych pacjentek z jednoczesną diagnozą SLE i RZS (14 ciężarnych leczonych hydroksychlorochiną). W 5 z tych badań istniała grupa kontrolna. Nie stwierdzono żadnych przypadków neuro-, retino- ani ototoxyczności, ani też większego niż w grupie kontrolnej odsetka malformacji.

- toczeń rumieniowaty krążkowy

- Jessop 2017

Wyniki badania porównującego HCQ z acytretyną, uwzględnionego w przeglądzie systematycznym, wskazują, że wśród działań niepożądanych odnotowano: suchość ust (u 20% pacjentów leczonych HCQ vs 93% pacjentów stosujących acytretynę) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (u 17% pacjentów w grupie HCQ vs 11% w grupie acytretyny). 4 pacjentów leczonych acytretyną przerwało leczenie z powodu ww. działań niepożądanych.

Autorzy wnioskowali, na podstawie umiarkowanej jakości dowodów, że działania niepożądane związane ze stosowaniem HCQ i acytretyny były niewielkie.

- rumień guzowaty

- Jarret 1996

Z opisu przypadku pacjentki wynika, że HCQ była dobrze tolerowana poza epizodem niestrawności.

- ziarniniak obrączkowy

- Lukács 2015

Na podstawie publikacji Carlin 1987, uwzględnionej w przeglądzie systematycznym (opis jednego przypadku, pacjent stosował HCQ w dawce 2x200 mg/dobę) autorzy przeglądu wnioskowali, że środki przeciwmalaryczne mogą powodować rozstrój żołądkowo-jelitowy, niebieskawe przebarwienia, niespecyficzne reakcje skórne, zmiany neurologiczne, złogi w rogówce, retinopatię i niedokrwistość aplastyczną. HCQ należy stosować ostrożnie u pacjentów z łuszczycą, miastenią i stwardnieniem rozsianym. HCQ nie należy podawać dzieciom. Przeciwwskazania do stosowania obejmują ciążę i choroby siatkówki. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić pełne badanie okulistyczne, a następnie monitorować co 4 miesiące w czasie terapii HCQ z powodu potencjalnych działań toksycznych na rogówkę i siatkówkę.

- Cannistraci 2005

W opisie 9 przypadków (4 kobiety i 5 mężczyzn) nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w ciągu 9-miesięcznego okresu obserwacji, nie zaobserwowano również zmian w parametrach krwi.

- Simon 1994

W opisie 6 przypadków (pacjenci pediatryczni), w czasie leczenia, nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

- reumatoidalne zapalenie stawów

- Rempenault 2017

Autorzy wnioskują, że HCQ może korzystnie wpływać na profil metaboliczny oraz także, w mniejszym stopniu, na zdarzenia sercowo-naczyniowe u chorych na RZS. Sugeruje to, że HCQ może być skuteczna w połączeniu z innymi klasycznymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sDMARD, synthetic disease-modifying antirheumatic drugs).

- Hazlewood 2016

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej metotreksatu, w przypadku terapii potrójnej (metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochina) obserwowano statystycznie mniejszą liczbę przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w przypadku skojarzenia metotreksatu z infliksymabem.

W grupie pacjentów, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na metotreksat, metotreksat w skojarzeniu z abataceptem charakteryzował się statystycznie niższą częstością przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z kilkoma innymi terapiami (w tym metotreksat + biologiczny DMARD oraz metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochina).

Autorzy przeglądu wnioskują, że oceniane terapie były na ogół dobrze tolerowane zarówno u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali metotreksatu jak i u tych, którzy byli nim wcześniej leczeni.

- liszaj płaski mieszkowy

- Dhonncha 2017

W opisie serii przypadków 23 pacjentów 78,2% pacjentów nie zgłaszało żadnych działań niepożądanych. Natomiast 13% wycofało się z badania ze względu na działania niepożądane.

- Lyakhovitsky 2015

Wyniki przeglądu retrospektywnej dokumentacji medycznej wskazują, że spośród 29 pacjentów leczonych HCQ, u 4 leczenie przerwano po kilku dniach, w tym u 3 ze względu na działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i u 1 pacjenta ze względu na alergiczną wysypkę.

- zespół Sjögrena

- Wang 2017

W przeglądzie systematycznym, informacje nt. bezpieczeństwa raportowano w 3 z 4 włączonych badań. U 116 pacjentów przyjmujących HCQ odnotowano 9 zdarzeń niepożądanych i 2 poważne zdarzenia niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które stwierdzono u 5 na 9 pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane. Ciężkie zdarzenia niepożądane to kamica pęcherzyka żółciowego i rak piersi.

- Fang 2017

W badaniu uwzględniono 1 148 pacjentów z co najmniej 6-miesięczną ekspozycją na HCQ w 1 roku od rozpoznania zespołu Sjögrena i 1148 pacjentów bez ekspozycji na HCQ. Mediana obserwacji wynosiła 6 lat. W trakcie obserwacji u 62 pacjentów stosujących HCQ i u 56 nie stosujących HCQ zdiagnozowano raka. Krzywe Kaplana-Meiera nie wykazały różnicy w całkowitym przeżyciu pomiędzy porównywanymi grupami. Stosowanie HCQ było związane ze współczynnikiem ryzyka (HR) wynoszącym 1,11 (95% CI, 0,78-1,60) w przypadku pacjentów stosujących HCQ przez co najmniej 6 miesięcy w pierwszym roku od diagnozy zespołu Sjögrena. W przypadku pacjentów stosujących HCQ przez min. 6 miesięcy w okresie 3 lat od diagnozy współczynnik HR wyniósł 1,37 (95% CI, 0,97-1,94).

Zdaniem autorów otrzymane wyniki sugerują brak wpływu HCQ na ryzyko czy ochronę przeciw nowotworową.

- układowe zapalenie naczyń

- Misra 2017

8 z 32 pacjentów zaprzestało stosowania HCQ z powodu działań niepożądanych.

Autorzy przeglądu doszli do wniosku, że HCQ jest źle tolerowany jako lek zmniejszający zapotrzebowanie na steroidy w olbrzymiomórkowym zapaleniu tętnic.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z danymi amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration FDA) FDA produkt leczniczy Plaquenil (hydroksychlorochina) może być przydatny u pacjentów z RZS oraz układowym toczniem rumieniowatym, którzy nie odpowiedzieli satysfakcjonująco na leczenie z zastosowaniem leków charakteryzujących się łagodniejszymi efektami ubocznymi.

W dokumencie FDA wskazano, że u niektórych pacjentów stosujących hydroksychlorochinę zaobserwowano nieodwracalne uszkodzenie funkcjonowania nerek.

Wg informacji FDA retinopatia zależy od wielkości stosowanej dawki. Jeśli terapia hydroksychlorochiną jest długotrwała zalecane jest co 3-miesięczne badanie wzroku (ostrości i pola widzenia, dna oka oraz badanie z użyciem lampy szczelinowej).

Jeśli zostaną stwierdzone jakiegokolwiek zaburzenia funkcjonowania nerek lub zaburzenia wzroku należy natychmiast zaprzestać podawania leku.

Należy również okresowo sprawdzać odruchy kolanowe, a w razie stwierdzenia osłabienia mięśni zakończyć podawanie leku.

W RZS, jeśli nie uzyska się satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie w przeciągu 6 miesięcy stosowania leku należy zrezygnować z terapii.

Bezpieczeństwo stosowania leku w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów nie jest jeszcze potwierdzone.

Lek może być stosowany w czasie ciąży jeśli zdaniem lekarza korzyść przekracza potencjalne ryzyko.

Wg informacji rejestracyjnych FDA do możliwych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem leku należą: nerwowość, bóle i zawroty głowy, ataksja, zaburzenia widzenia, drżenie mięśni, retinopatia, łysienie, wyblakłość włosów, skazy krwi i inne.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dowody naukowe dotyczące stosowania HCQ u kobiet w ciąży chorych na RZS (Gerosa 2016), w okresie ciąży i karmienia w terapii chorób reumatycznych i autoimmunologicznych (Wan 2016) oraz odnoszące się do występowania retinopatii w następstwie stosowania HCQ (Yusuf 2017). Autorzy przeglądu Gerosa 2016 wnioskują, że hydroksychlorochina jest szeroko stosowana w umiarkowanym i łagodnym RZS głównie ze względu na profil bezpieczeństwa. Bezpieczeństwo jej stosowania w czasie ciąży jest dobrze znane i udokumentowane. Podobnie autorzy przeglądu Wan 2016 konkludują, że wśród leków antymalarycznych, hydroksychlorochina ma najlepiej udokumentowane bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży. Nie wykazano, że jej stosowanie wiązało się z ryzykiem wad wrodzonych, zaburzeń neurologicznych lub oftalmologicznych, obumarcia płodu czy przedwczesnego urodzenia. Toksyczności dla oczu nie zaobserwowano w badaniach na ludziach, pomimo doniesień o uszkodzeniach siatkówki w badaniach na zwierzętach. Przenikanie hydroksychlorochiny do mleka matki jest niskie, a American Academy of Pediatrics uznaje przyjmowanie hydroksychlorochiny za bezpieczne w czasie karmienia piersią. Autorzy przeglądu Yusuf 2017 wskazują, że stosowanie HCQ wiąże się z ryzykiem wystąpienia niebezpiecznej retinopatii – najnowsze dane sugerują, że retinopatia pojawia się u 7,5% pacjentów stosujących lek przez ponad 5 lat, a odsetek ten wzrasta do 20% w przypadku przyjmowania leku ponad 20 lat. Publikacja zwraca uwagę na konieczność zachowania ostrożności przy podawaniu HCQ i przestrzegania najnowszych wytycznych w przedmiotowym zakresie, które sugerują stosowanie faktycznej masy ciała zamiast należnej masy ciała przy dawkowaniu (ale nie u dzieci), przy czym należy zachować ostrożność w przypadku osób otyłych bądź niskiego wzrostu. Czynnikiem ryzyka retinopatii są: dawka > 5 mg/kg w przypadku uwzględniania faktycznej masy ciała, stosowanie leku > 5 lat (przy braku innych czynników ryzyka), uszkodzenie nerek, stosowanie tamoksyfenu oraz choroby płamki żółtej. U narażonych pacjentów szczególnie ważne jest stałe monitorowanie.

Ograniczenia analizy

Należy podkreślić, że wiarygodność oceny skuteczności i bezpieczeństwa hydroksychlorochiny jest ograniczona ze względu na fakt iż nie odnaleziono badań odnoszących się w sposób szczegółowy do stosowania ocenianej technologii we wszystkich analizowanych wskazaniach. Nie odnaleziono dowodów naukowych dla wskazania: podostry toczень rumieniowaty skórny. Podobnie nie odnaleziono nowych dowodów naukowych w przypadku wskazań: toczень rumieniowaty układowy, niezróżnicowana choroba tkanki łącznej oraz mieszana choroba tkanki łącznej (w przypadku ww. wskazań przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2013 r.).

Ponadto badania (pierwotne i wtórne) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksychlorochiny charakteryzują się niską jakością, w niektórych przypadkach są małowliczne, co także ogranicza możliwość uogólnienia wniosków.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Odnalezione dowody naukowe nie umożliwiły modelowania efektów zdrowotnych w ramach oceny ekonomicznej, wobec czego poniżej przedstawiono wyłącznie koszty związane z ocenianą technologią medyczną.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia w latach 2016-2017 rozpatrzono pozytywnie 597 wniosków o refundację (312 w 2016 r. oraz 285 w 2017 r.) i sprowadzono łącznie 3 566 opakowań zawierających hydroksychlorochinę (1 849 w 2016 r. oraz 1 717 w 2017 r.) na łączną kwotę 99 550 PLN brutto, w tym: 3 556 opakowań produktu Plaquenil (30 tabletek a 200 mg) na kwotę 98 410 PLN oraz 10 opakowań produktu Quensyl (100 tabletek a 200 mg) na kwotę 1 140 PLN brutto. Największa liczba wniosków o refundację dotyczyła wskazania toczeń rumieniowaty układowy (łącznie 476 wniosków, 242 pacjentów), w przypadku których sprowadzono 2 900 opakowań ww. leków na kwotę 80 350 PLN brutto.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Na podstawie danych dotyczących kwot refundacji produktów leczniczych Plaquenil oraz Quensyl, przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia, oszacowano średni koszt płatnika publicznego za jedno opakowanie oraz 1 mg substancji czynnej ocenianych produktów:

- Plaquenil (hydroxychloroquine), 30 tabletek 200 mg - 27,70 PLN (1 mg - 0,0046 PLN),
- Quensyl(hydroxychloroquine), 100 tabletek 200 mg - 114,00 PLN (1 mg - 0,0057 PLN).

Łączna liczba pacjentów o unikalnych numerach PESEL, dla których w latach 2016-2017 sprowadzono oceniane produkty lecznicze wyniosła 318, w tym:

- Plaquenil
 - w 2016 r. - 160 pacjentów (1 843 opakowania),
 - w 2017 r. - 156 pacjentów (1 713 opakowania),
- Quensyl
 - w 2016 r. - 1 pacjent (6 opakowań),
 - w 2017 r. - 1 pacjent (4 opakowania).

Łączny koszt refundacji ww. leków w latach 2016-2017 wynosił 99 550 PLN brutto, w tym wydatki związane z finansowaniem ocenianych produktów leczniczych z perspektywy płatnika publicznego wyniosły ok. 88 139 PLN, a z perspektywy pacjenta ok 11 411 PLN, przy założeniu, że zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej pacjent ponosi koszt w wysokości opłaty ryczałtowej (3,20 PLN) za każde zrefundowane opakowanie leku.

Z uwagi na brak danych o populacji docelowej nie jest możliwe oszacowanie wpływu finansowania ocenianej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono łącznie 18 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania ocenianej technologii we wskazaniach:

- toczeń rumieniowaty układowy
 - European League Against Rheumatism EULAR 2008 (Europa),
 - T2T International Task Force 2014 (Świat),
- toczeń rumieniowaty krążkowy
 - British Association of Dermatologists BAD 2017 (Wielka Brytania),
- mieszana choroba tkanki łącznej
 - Association of the Scientific Medical Societies AWMF 2013 (Niemcy),
 - Association Lupus France ALF 2009 (Francja),
- reumatoidalne zapalenie stawów
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2011 (Szkocja),
 - National Health and Medical Research Council NHMRC 2009 (Australia),
 - The Hong Kong Society of Rheumatology HKSR 2010 (Chiny),
 - European League Against Rheumatism EULAR 2016 (Europa),
 - Association of the Scientific Medical Societies AWMF 2012 (Niemcy),
 - Canadian Rheumatology Association CRA 2011 (Kanada),
 - American College of Rheumatology ACR 2015 (USA),
- zespół Sjögrena
 - National Institutes of Health NIH 2018 (USA)
 - British Society for Rheumatology BSR 2017 (Wielka Brytania),
 - The Sjogren's Syndrome Foundation SSF 2016 (USA),
- układowe zapalenie naczyń
 - European League Against Rheumatism / European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association EULAR/ERA-EDTA 2016 (Europa),
 - European League Against Rheumatism EULAR 2008 (Europa),
 - British Society for Rheumatology BSR 2015 (Wielka Brytania).

Większość odnalezionych rekomendacji zaleca stosowanie hydroksychlorochiny w ww. wnioskowanych wskazaniach. Przy czym w wytycznych dotyczących leczenia układowego zapalenia naczyń oraz w dwóch rekomendacjach odnoszących się do terapii RZS (EULAR 2016 i ACR 2015) ogólnie odniesiono się do stosowania leków antymalarycznych, nie wymieniając stricte hydroksychlorochiny.

Natomiast nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących stosowania hydroksychlorochiny (ani leków przeciwmalarycznych) we wskazaniach:

- podostry toczeń rumieniowaty skórny,
- nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej,
- rumień guzowaty,
- ziarniniak obrączkowy,
- liszaj płaski mieszkowy.

Ponadto odnaleziono jedną pozytywną, francuską rekomendację Haute Autorité de Santé (HAS 2009) dotyczącą finansowania produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina), 200 mg, w leczeniu objawowym reumatoidalnego zapalenia stawów o powolnym przebiegu oraz w układowym toczniu rumieniowatym z poziomem refundacji 65%.

Lek znajduje się także na liście Australian Register of Therapeutic Goods we wskazaniach reumatoidalne zapalenie stawów oraz łagodny toczeń rumieniowaty układowy.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 30.01.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.562.2018.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroxichloroquine: Plaquenil (hydroxichloroquine), tabletki 200 mg, Quensyl (hydroxichloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, podostry toczeń rumieniowaty skórny, nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej, mieszana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 34/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Plaquenil (hydroxichloroquine), tabletki 200 mg oraz Quensyl (hydroxichloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, podostry toczeń rumieniowaty skórny, nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej, mieszana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2018 z dnia 9 kwietnia 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leków Plaquenil (hydroxichloroquine), tabletki 200 mg oraz Quensyl (hydroxichloroquine), tabletki 200 mg, we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, podostry toczeń rumieniowaty skórny, nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej, mieszana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń.
2. Opracowanie nr OT.4311.9.2018. Plaquenil, Quensyl (hydroksychlorochina) we wskazaniach: toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty krążkowy, podostry toczeń rumieniowaty skórny, mieszana choroba tkanki łącznej, nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej, rumień guzowaty, ziarniniak obrączkowy, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 4 kwietnia 2018 r.