



## **Rekomendacja nr 89/2021**

**z dnia 16 lipca 2021 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu  
leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) 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 produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) 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



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 2021 r. poz. 523).

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) 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.

Przegląd systematyczny z metaanalizą Tao 2019 wykazał, że stosowanie hydroksychlorochiny (HCQ), u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym wiąże się z istotnie statystycznie niższym poziomem w surowicy krwi cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości i o bardzo małej gęstości. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami w poziomie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości. W dwóch badaniach obserwacyjnych odnotowano korzystny wpływ terapii HCQ u pacjentów z SLE na istotne statystycznie zmniejszenie częstości napadów padaczkowych oraz na istotne statystycznie wydłużenie czasu do pojawienia się uszkodzeń neuropsychiatrycznych.

Wyniki przeglądów systematycznych (Hannon 2021, Fairely 2020, Shipman 2020) wskazują na korzystny wpływ terapii HCQ na poprawę objawów skórnych u pacjentów z toczniem rumieniowatym skóry (w tym z postacią podostrą oraz toczniem rumieniowatym krążkowym). U pacjentów zdarzenia niepożądane występowały rzadko, u jednego pacjenta odnotowano wystąpienie retinopatii.

W odniesieniu do zastosowania HCQ u pacjentów z niezróżnicowaną chorobą tkanki łącznej (Rauf 2019, Gu 2018), mieszaną chorobą tkanki łącznej (Papageorgiou 2020, Hao 2018), rumieniem guzowatym (Zheng 2020), odnaleziono opisy przypadków w których odnotowano pozytywną odpowiedź na leczenie.

W przeglądzie systematycznym Lukacs 2015 przedstawiono opis 16 pacjentów, w tym 6 dzieci ze diagnozowanym ziarniniakiem obrączkowym. Po zastosowaniu terapii HCQ odnotowano poprawę objawów u wszystkich pacjentów. W czasie leczenia nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. W badaniu retrospektywnym Grewal 2017 analizowano 35 pacjentów z potwierdzonym histologicznie ziarniniakiem obrączkowym, 18 z 35 włączonych pacjentów było leczonych HCQ. U 10/18 (55,6%) pacjentów odnotowało poprawę stanu zdrowia.

Dla wskazania odnoszącego się do leczenia liszaja płaskiego mieszkowatego odnaleziono 3 badania retrospektywne: Maldonado Cid 2020, Starace 2020 i Zhang 2019. W Maldonado Cid 2020 HCQ zastosowano u 5 pacjentów z łysieniem czołowym włókniejącym, u wszystkich odnotowano stabilizację choroby (zatrzymanie wypadania włosów), żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniu Starace 2020 analizowano 40 pacjentów z rozpoznaniem liszajem płaskim, wypadaniem włosów oraz obecnością swędzenia/pieczenia skóry głowy. U 11/12 (92%) pacjentów po 7-12 miesiącach terapii HCQ stwierdzono zatrzymanie wypadania włosów, u jednego pacjenta odnotowano postępującą wolno progresję choroby, pacjent pozostawał nadal leczony. W badaniu Zhang 2020 analizowano 29 pacjentów ze zdiagnozowanym łysieniem czołowym włókniejącym. U 16/29 (55%) pacjentów zastosowano terapię HCQ, z czego u 10/16 (63%) odnotowano odpowiedź na leczenie (jeden pacjent zgłosił stabilizację choroby z odrostem włosów, a 9 (56%) pacjentów zatrzymanie wypadania włosów).

Dla wskazania zespół Sjögrena, odnaleziono przegląd systematyczny Brito-Zeron 2019. We włączonych badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano po 12 tyg. terapii HCQ istotną statystycznie poprawę w zakresie 4 z 8 punktów końcowych dotyczących oczu (czas przerwania filmu łzowego, wynik badania w lampie szczelinowej z barwieniem fluoresceiną i zielenią lizaminy, stopień barwienia rogówki fluoresceiną, pieczenie oraz uczucie piasku w oku) w porównaniu do stanu wyjściowego oraz po 30 tyg. leczenia istotną statystycznie poprawę wskaźnika uSF (ang. unstimulated salivary flow rate, niestymulowany przepływ śliny) względem wartości początkowej, nie uzyskano natomiast poprawy wskaźnika sSFR, ang. stimulated salivary flow rate, stymulowany przepływ śliny). Tylko w 2 z 5 ocenianych punktów stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyników w skali VAS dotyczących jamy ustnej (konieczność popijania podczas połykania, potrzeba zwilżenia błony śluzowej jamy ustnej) względem wartości początkowej.

W przeglądzie systematycznym Kolkhir 2019, odnoszącym się do układowego zapalenia naczyń w 7 z 31 badań (23%) odnotowano u 38/97 (39%) pacjentów skuteczny wpływ terapii HCQ na poprawę objawów skórnych pokrzywkowego zapalenia naczyń (okres leczenia w badaniach od roku do 2 lat). U 10% pacjentów odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, u 29% odpowiedź częściową, a u 61% brak efektów leczenia.

W przeglądzie systematycznym Rempenault 2020 odnoszącym się do zastosowania HCQ w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przedstawiono wyniki otwartego badania kliniczno-kontrolnego Alam 2012, w którym porównano metotreksatem (MTX) (n=30) z HCQ (n=30), odnotowano spadek aktywności choroby wg DAS28 w obu grupach po 6 miesiącach leczenia, jednak istotna statystycznie lepsza odpowiedź kliniczna została odnotowana w grupie MTX. Nie wykazano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między dwiema grupami. W przeglądzie opisano również wyniki badania retrospektywnego Gossen 2016, w którym wykazano, że pacjenci w grupie HCQ, istotnie statystycznie rzadziej przyjmowali leki biologiczne, w ciągu 5 lat obserwacji, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi MTX. W przeglądzie porównano również skuteczność HCQ z sulfasalazyną. W badaniu otwartym i 2 randomizowanych skuteczność HCQ i sulfasalazyny była podobna w odniesieniu do szybkości sedimentacji erytrocytów (OB), szywności porannej, liczby obrzękniętych stawów i bólu stawów w ocenie pacjenta lub lekarza po 6 miesiącach terapii. W 2 randomizowanych badaniach wykazano również podobny profil bezpieczeństwa HCQ i sulfasalazyny. W jednym randomizowanym badaniu nie wykazano różnic w progresji choroby

(progresja zmian zlokalizowanych na dłoniach i nadgarstkach) między grupami HCQ i sulfasalazyna.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowszych wytycznych dla wskazań: nieodróżnicowana choroba tkanki łącznej oraz mieszana choroba tkanki łącznej. Odnaleziono jedynie publikacje Chaigne 2019 oraz Antunes 2019, w których przeprowadzono systematyczny przegląd aktualnych wytycznych klinicznych w leczeniu mieszanej choroby tkanki łącznej (MCTD) oraz nieodróżnicowanej choroby tkanki łącznej (UCTD). We wnioskach z tych przeglądów autorzy publikacji wskazali, iż nie ma obecnie jednego spójnego postępowania terapeutycznego w chorobach tkanki łącznej, natomiast możliwości leczenia MCTD ograniczają się do hydroksychlorochiny, kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych.

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca stosowanie hydroksychlorochiny we wnioskowanych wskazaniach.

Powyższe wnioskowanie jest zbieżne z Rekomendacją nr 33/2018 z dnia 11 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, która odnosiła się pozytywnie do wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) w wyżej wymienionych wskazaniach. Zatem mając na uwadze odnalezione w wyniku aktualizacji dowody naukowe oraz dotychczasowe koszty refundacji za zasadne uznaje się finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanych wskazaniach.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxichloroquine), tabletki 200 mg we wskazaniach:

- toczень rumieniowaty układowy,
- toczень rumieniowaty krążkowy,
- podostry toczень 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 2021 r. poz. 523).

Wnioskowane produkty były oceniane w wymienionych wskazaniach w 2018 roku. Realizację zlecenia oparto o aktualizację wytycznych oraz danych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa.

### **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) w większości przypadków ogranicza się do owłosionej skóry głowy, twarzy i 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. Na ogół nie identyfikuje się autoprzeciwciał.

Podostry toczeń rumieniowaty skórny - zmiany nasilające się lub pojawiające pod wpływem słońca, przybierają postać pierścieniowatych, często uniesionych wykwitów z przejaśnieniem w środku lub złuszczających 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.

Nie zróżnicowana 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.

Ziarniniak obrączkowaty - 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 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 obrączkowatego 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 krieglobulinemią lub pokrzywkowego z hipokomplementem. Również spotykane jest zapalenie naczyń obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego, płuc i serca.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W toku analitycznego procesu nie zidentyfikowano komparatorów dla wnioskowanych technologii.

### **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.

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.*

Celem oceny skuteczności wnioskowanego leku przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 r. w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających hydroksychlorochinę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w zleceniu MZ.

## Skuteczność oraz bezpieczeństwo

### Toczeń rumieniowaty: układowy, krążkowy, podostry skórny

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego dla wskazania toczni rumieniowaty układowym odnaleziono 4 przeglądy systematyczne:

- Guillotino 2018 – oceniający wpływ leczenia hydroksychlorochiną (HCQ) u kobiet w ciąży z SLA na wzrost płodu oraz częstość przedwczesnych urodzeń. W grupie pacjentek stosujących HCQ stwierdzono 69/308 przedwczesnych urodzeń, natomiast w grupie kontrolnej 562/159, nie zaobserwowano różnic między grupami. Ocena wpływu leczenia HCQ na wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (IUGR – ang. *intrauterine growth restriction*) została przeprowadzona na podstawie 5 włączonych badań, wykazano brak różnicy między grupą HCQ, a grupą kontrolną. Poronienia oceniono w 5 badaniach, z częstością wynoszącą od 5,9% do 24,5%. W 2 badaniach (Clowse 2006 i Al. Arfaj 2010) odnotowano większą częstość poronień w grupie stosującej HCQ niż w grupie kontrolnej - odpowiednio 12,5% vs 3,7% i 32% vs 22,5%. Częstość urodzeń żywych nie różniła się w grupie stosującej HCQ od grupy kontrolnej (w zakresie od 70,2% do 94,9%), z wyjątkiem badania Chen 2015, w którym częstość ta wyniosła 42,9% w grupie HCQ w porównaniu do 100% w grupie kontrolnej.
- Tao 2019 – oceniający wpływ leczenia HCQ na profil lipidowy pacjentów z SLA. Przegląd systematyczny z metaanalizą wykazał, że stosowanie CQ lub HCQ (n=336) vs grupa kontrolna (n=381), u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym wiąże się z istotnie statystycznie niższym poziomem w surowicy krwi:
  - cholesterolu całkowitego: WMD=-21,40 mg/dL (95% CI: -27,62; -15,18);
  - trójglicerydów: WMD=-29,07 mg/dL (95% CI: -45,28; -12,86);
  - cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości: WMD=-16,25 mg/dL (95% CI: -28,82; -3,68);
  - cholesterolu frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości, WMD=-6,41 mg/dL (95% CI: -12,39; -0,44);Nie wykazano różnic między grupą leczoną HCQ lub CQ, a grupą kontrolną, w poziomie:
  - cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości;Analiza podgrup (ze względu na stosowanie przez pacjentów terapii HCQ lub CQ):
  - w podgrupie pacjentów stosującej HCQ w porównaniu do kontroli odnotowano istotnie statystycznie niższy poziom w surowicy krwi cholesterolu całkowitego (WMD=-21,05 mg/dL (95% CI: -30,93; -11,17)). Nie wykazano różnic między grupami, w przypadku pozostałych ocenianych poziomów lipidów.
- Duan 2021 – dotyczący wpływu terapii HCQ na kobiety w ciąży z SLA oraz płód. W grupie stosującej HCQ odnotowano istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia stanu przedrzucawkowego, nadciśnienia i urodzenia przedwcześnie niż w grupie kontrolnej, odpowiednio OR=0,35 (95% CI: 0,21; 0,59), OR=0,41, 95% CI: 0,19; 0,89) i OR=0,55 (95% CI: 0,36; 0,86). Nie stwierdzono różnic między grupami w pozostałych ocenianych punktach tj częstość występowania:
  - zespołu HELLP;
  - cukrzycy ciążowej;
  - incydentów zakrzepowych;
  - samoistnych poronień;
  - przedwczesnego pęknięcia błon płodowych;

- małowodzia;
  - urodzeń żywych;
  - urodzeń martwego dziecka;
  - wad wrodzonych;
  - małej masa urodzeniowej;
  - zaburzeń wewnątrzmacicznych;
  - wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (IUGR);
  - 5-minutowego wyniku w skali APGAR <7 pkt;
- Papachristos 2021 – oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii (m.in. HCQ) stosowanych w leczeniu neurologicznych i psychiatrycznych objawów toczenia rumieniowatego układuowego. W badaniu Andrade 2008 odnotowano istotny statystycznie korzystny wpływ terapii HCQ u pacjentów z SLE na zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, HR=0,35 (95% CI: 0,15; 0,80). W badaniu Gonzalez 2009 oceniono, że leczenie HCQ było związane z istotnie statystycznie dłuższym czasem do pojawienia się uszkodzeń neuropsychiatrycznych, HR=0,58 (95% CI: 0,36; 0,93).

Natomiast dla wskazania toceń rumieniowaty skóry (w tym m.in. typ podostry i krążkowy) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne:

- Hannon 2021 – oceniający skuteczność i bezpieczeństwo m.in. HCQ w leczeniu objawów skórnych w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego. We włączonych badania porównujących hydroksychlorochinę z placebo nie oceniano całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR). Częściowa odpowiedź na leczenie (PR) została oceniona w jednym badaniu (Levy 2001), w którym populację włączoną stanowiły kobiety ciężarne (N=20) ze zdiagnozowanym toczeniem rumieniowatym układowym oraz chorobą skóry (toczeniem rumieniowatym krążkowym). W grupie HCQ po 12 miesiącach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi częściowej. W badaniu Tsakonas 1991 (N=47 pacjentów) w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy odnotowano niższe ryzyko wystąpienia zaostrzeń skórnych choroby w grupie HCQ vs placebo, RR=0,49 (95% CI: 0,28; 0,89). W badaniu tym wykazano również brak różnic między grupami w ryzyku wystąpienia łagodnych zdarzeń niepożądanych. W okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy (badanie Williams 1994, N=71 pacjentów) wykazano brak różnic między grupami HCQ i placebo w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- Fairely 2020 – oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii m.in. HCQ w leczeniu toczenia rumieniowatego skórno. W randomizowanym badaniu Yokagawa 2017 (N=103) wykazano redukcję objawów skórnych CLE mierzonych wg skali CLASI w grupie HCQ oraz placebo, nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic między grupami po 16 tygodniach terapii. Poprawa kliniczna po 16 tygodniach terapii została odnotowana w grupie HCQ u 59,4% pacjentów, a u 30,4% pacjentów w grupie placebo, różnica ta była istotna statystycznie. W badaniach obserwacyjnych u pacjentów leczonych HCQ odnotowywano redukcję objawów skórnych (częściową lub całkowitą) mierzonych wg skali CLASI u średnio 50% pacjentów. W nierandomizowanym badaniu klinicznym Chasset 2015 (N=32) odnotowano istotną statystycznie większą poprawę objawów skórnych toczenia rumieniowatego mierzoną wg skali CLASI po zwiększeniu dawki HCQ oraz prowadzeniu kontroli poziomu HCQ i utrzymaniu go na poziomie powyżej 750 ng/mL u pacjentów, mediana pkt. w skali CLASI przed zwiększeniem dawki wynosiła 8 (2-30), po zwiększeniu dawki wyniosła 1,5 (0-30). Odnotowane zdarzenia



niepożądane w grupie pacjentów leczonych HCQ rzadko były związane z koniecznością przerwania terapii.

- Shipman 2020 – oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii HCQ w leczeniu tocznia rumieniowatego skórno. W badaniach odpowiedź na leczenie HCQ odnotowano u 50% do 97% pacjentów z toczniem rumieniowatym skórny, przy zastosowaniu dawki powyżej 400 mg/dobę. W 2 randomizowanych badaniach odpowiedź na leczenie HCQ odnotowano u ok. 50% pacjentów, przy dawce wynoszącej 400 mg/dobę, stwierdzono niewielką ilość zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano przypadków retinopatii. W badaniach prospektywnych odpowiedź na leczenie HCQ odnotowano u 55-82% pacjentów, przy dawce 200-800 mg/dobę. Odnotowano jeden przypadek retinopatii (w 2 na 3 badaniaM nie raportowano AEs). W badaniach retrospektywnych średnia dawka HCQ wynosiła od 200 do 600 mg/dobę, odpowiedź na leczenie odnotowano u 60%-97% pacjentów, nie odnotowano przypadków retinopatii, zdarzenia niepożądane występowały rzadko. W badaniach najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: objawy żołądkowo-jelitowe i reakcje skórne. Retinopatia wystąpiła u 1 na 852 (0,12%) pacjentów w 12 włączonych badaniach.

#### Nie różnicowana choroba tkanki łącznej

Ze względu na brak badań wyższej jakości włączono 2 opisy przypadków:

- Rauf 2019 – opis przypadku 68-letniego mężczyzny z rozpoznaną nie różnicowaną chorobą tkanki łącznej, olbrzymiokomórkowym zapaleniem wątroby, bólem wielostawowym, sztywnością wczesnoporaną, objawami Raynauda oraz zapaleniem naczyń włosowatych w obrębie łożyska paznokcia. W związku z wieloukładowymi objawami reumatycznymi rozpoczęto podawanie hydroksychlorochiny w dawce 200 mg dwa razy dziennie. Po trzymiesięcznej terapii nie stwierdzono poprawy. Pacjentowi podano mykofenolan mofetylu w dawce 15/mg/kg/dobę. W ciągu sześciu tygodni odnotowano poprawę z ustąpieniem objawów. Rok później pacjent pozostawał zdrowy bez nowych objawów.
- Gu 2018 – opis przypadku 30-letniej kobiety ze zdiagnozowaną nie różnicowaną chorobą tkanki łącznej, objawami glikozurii nerkowej oraz stwierdzoną obecnością mutacji w genie SLC5A2. Testy immunologiczne wykazały wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) (1:160), podwyższony poziom autoprzeciwciał przeciwjądrowych anty-SSA. U pacjentki zastosowano terapię hydroksychlorochiną (Plaquenil) w dawce 100 mg 2x dziennie przez 6 miesięcy. Leczenie hydroksychlorochiną doprowadziło do poprawy stanu pacjentki. W kontrolnych, comiesięcznych badaniach moczu pacjentki nie stwierdzono obecności cukruomoczu.

#### Mieszana choroba tkanki łącznej

Ze względu na brak badań wyższej jakości, włączono 2 opisy przypadków:

- Papageorgiou 2020 – opis przypadku 43-letniego mężczyzny ze zdiagnozowaną mieszaną chorobą tkanki łącznej (MCTD, ang. mixed connective tissue disease), od 5 miesięcy skutecznie leczony hydroksychlorochiną w dawce 400 mg/dobę. Przyjęty do szpitala z powodu bólu w klatce piersiowej, od 4 dni z gorączką i kaszlem. Rozpoznano zakażenie wirusem SARS-CoV-2 z postępującym zapaleniem mięśnia sercowego prowadzącym do wstrząsu kardiogenego. Pacjenta podłączono do mechanicznego wspomaganie krążenia (MCS, ang. mechanical circulatory support), po kilku godzinach stan pacjenta uległ poprawie.

- Hao 2018 – opis przypadku 36-letniego mężczyzny z rozpoznaną mieszaną chorobą tkanki łącznej (MCTD), po wykonanej biopsji wysypki skórnej oraz wykrytej mutacji HLA-DRB1\*15:01 i \*09:01. Dalsze badania wykazały wysokie miano przeciwciał anty-U1-RNP i przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). U pacjenta zastosowano leczenie składające się z małej dawki dożylnego metyloprednizolonu (dawka 40 mg/dobę) i siarczanu hydroksychlorochiny (dawka 400 mg/dobę). Po miesiącu leczenia objawy uległy znacznej poprawie. Schemat terapeutyczny zmieniono na doustny metyloprednizolon (40 mg/dobę) i siarczan hydroksychlorochiny (400 mg/dobę). Po 2 miesiącach stan pacjenta uległ poprawie. W kolejnych miesiącach dawkowanie metyloprednizolonu zmniejszono o 5 mg na miesiąc oraz zastosowano leczenie podtrzymujące azatiopryną. Po rocznej obserwacji pacjent pozostawał w stanie dobrym.

#### Rumień guzowaty

Ze względu na brak badań wyższej jakości, włączono jeden opis przypadku – Zheng 2020. Opis przypadku 46-letniej kobiety z licznymi głębokimi ropnymi owrzodzeniami o nieregularnych brzegach, otoczonych rumieniem (pięć owrzodzeń na prawym udzie i dwa na prawej łydce). Stwierdzono również obecność rumieni guzowatych na lewej nodze i brzuchu. Pacjentka była wcześniej leczona wieloma antybiotykami bez żadnej poprawy. Kolonoskopia wykazała również liczne wrzody okrężnicy, nieciągłe stany zapalne i zniekształcenia krypt potwierdzające chorobę Leśniowskiego-Crohna. Biopsja skóry potwierdziła obecność toczniowego zapalenia tkanki podskórnej. U pacjentki rozpoczęto terapię steroidami ogólnoustrojowymi z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna i hydroksychlorochiną z powodu wyniszczającego toczniowego zapalenia tkanki podskórnej. Odnotowano ustąpienie wszystkich zmian skórnych. Kolonoskopia kontrolna dwa miesiące później wykazała wygojenie błony śluzowej okrężnicy, a pacjentka była później leczona mesalazyną. Próba odstawienia hydroksychlorochiny rok później spowodowała nawrót objawów skórnych z towarzyszącymi bólami wielostawowymi, które po wznowieniu leczenia hydroksychlorochiną ustąpiły.

#### Ziarniniak obrączkowaty

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań nowych badań odnoszących się do wnioskowanej technologii. W ramach poprzedniej oceny włączono m.in. badanie retrospektywne Grewal 2017. W badaniu analizowano 35 pacjentów z potwierdzonym histologicznie ziarniniakiem obrączkowatym (80% stanowiły kobiety): 77,1% pacjentów miało postać uogólnioną choroby, 17,1% postać lokalną, a 5,7% postać podskórną, n=18 z włączonych pacjentów było leczonych HCQ. U 10 z 18 pacjentów (55,6%) leczonych HCQ odnotowało poprawę stanu zdrowia. Prawie wszyscy pacjenci, którym przypisano HCQ odnotowali 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.

#### Liszaj płaski mieszkowy

Odnaleziono 3 badania retrospektywne:

- Maldonado Cid 2020 – w publikacji opisano wyniki retrospektywnego badania, w którym analizowano przypadki łysienia czołowego włókniejącego (FFA, ang. frontal fibrosing alopecia) u pacjentów leczonych w Klinice Trichologii Szpitala Uniwersyteckiego Infanta Sofía w okresie od maja 2016 do maja 2018 roku. Łysienie czołowe włókniejące (FFA) uważane jest za odmianę liszaja płaskiego mieszkowatego. Leczenie HCQ (dawka 200-400 mg/dobę) zastosowano u 5 pacjentów, u wszystkich odnotowano stabilizację choroby (zatrzymanie wypadania włosów), żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

- Strace 2020 – w badaniu analizowano retrospektywnie 40 pacjentów z rozpoznaniem liszajem płaskim, wypadaniem włosów oraz obecnością swędzenia/pieczenia skóry głowy. U 12 pacjentów zastosowano leczenie HCQ (dawka 400 mg/dobę), z czego u 11 stwierdzono zatrzymanie wypadania włosów po 7-12 miesiącach terapii, u jednego pacjenta odnotowano postępującą wolno progresję choroby, pacjent pozostał nadal leczony.
- Zhang 2019 – w publikacji opisano wyniki retrospektywnego badania, w którym analizowano 29 pacjentów (28 kobiet i 1 mężczyzna) ze zdiagnozowanym łysieniem czołowym włókniejącym (FFA) między styczniem 2006 r., a grudniem 2013 r. w klinice Dermatologii Uniwersytetu Waszyngtońskiego (St. Louis, Missouri). W wywiadzie 55% pacjentów potwierdziło obecność choroby autoimmunologicznej, w tym niedoczynności tarczycy (35% pacjentów), liszaja płaskiego jamy ustnej (28%), łuszczycy (7%), bielactwa nabytego (3%), toczenia rumieniowatego układowego (3%), zapalenia tęczówki (3%), zespołu Sjögrena (3%) i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (3%). U 16 (55%) pacjentów zastosowano terapię HCQ, z czego u 10 (63%) odnotowano odpowiedź na leczenie (jeden pacjent (6%) zgłosił stabilizację choroby z odrostem włosów, 9 (56%) pacjentów zgłosiło zatrzymanie wypadania włosów).

### Zespół Sjögrena

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono i włączono do analizy przegląd systematyczny Brito-Zeron 2019:

- Wyniki randomizowanych badań przedstawionych w przeglądzie:
  - Do badania Gottenberg 2014 włączono N=120 pacjentów z pierwotnym SjS-2002, n=46 w grupie HCQ (dawka 400 mg/dobę) i n=64 w grupie placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym było  $\geq 30\%$  zmniejszenie 2 z 3 wyników w skali VAS (suchość w jamie ustnej, zmęczenie, ból). Wykazano brak różnic między grupami w 24. tygodniu terapii. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego: średnia (SD) punktacja w skali VAS dla punktu dot. bólu zmieniła się z 4,92 (2,94) do 5,08 (2,48) w grupie placebo i z 5,09 (3,06) do 4,59 (2,90) w grupie hydroksychlorochiny. Średnia (SD) w skali VAS dla punktu dotyczącego zmęczenia zmieniła się z 6,26 pkt. (2,27) do 5,72 pkt. (2,38) w grupie placebo i z 6,00 pkt. (2,52) do 5,94 pkt. (2,40) w grupie hydroksychlorochiny, nie wykazano różnic między grupami w 12, 24 i 48 tygodniu leczenia;
  - W badaniu Yoon 2016 (N=26 pacjentów) nie wykazano różnic między grupą HCQ (dawka 300 mg/dobę), a placebo w zmniejszeniu suchości oka po 12 tygodniach terapii;
- Wyniki prospektywnych badań kliniczno-kontrolnych przedstawionych w przeglądzie:
  - Do badania Yavuz 2011 włączono N=32 pacjentów z pierwotnym SjS, leczonych HCQ przez co najmniej 2 lata (brak danych dotyczących średniej długości terapii i dawki skumulowanej), następnie na czas 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania przerwali leczenie. Po 12-tygodniach od rozpoczęcia badania odnotowano istotną statystycznie poprawę z zakresie 4 z 8 punktów końcowych dotyczących oczu w porównaniu do stanu wyjściowego, (brak informacji na temat stosowanych dodatkowo terapii okulistycznych);
- Do badania Cankaya 2010 włączono N=30 kobiet, u których zastosowano leczenie HCQ (400 mg/dobę), po 30 tygodniach leczenia odnotowano istotną statystycznie poprawę wskaźnika uSF (ang. unstimulated salivary flow rate, niestymulowany przepływ śliny) (0,212 vs 0,162 wartość początkowa), natomiast nie uzyskano poprawy w zakresie stymulowania przepływu śliny (sSFR – ang. stimulated salivary flow rate). Tylko w 2 z 5 ocenianych punktów stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyników w skali VAS dotyczących jamy ustnej;

- Bezpieczeństwo przedstawione w ramach przeglądu:
  - W żadnym z badań nie zgłoszono przypadku działań toksycznego HCQ na siatkówkę ani ciężkich zdarzeń niepożądanych.

#### Układowe zapalenie naczyń

W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono i włączono do analizy 2 przeglądy:

- Kolkhir 2019 – przegląd systematyczny oceniający skuteczności i bezpieczeństwo opcji terapeutycznych w leczeniu pokrzywkowego zapalenia naczyń. W 7 z 31 badań (23%) odnotowano skuteczny wpływ terapii HCQ (średnia dawka 400 mg/dobę) na poprawę objawów skórnych pokrzywkowego zapalenia naczyń, u 38/97 pacjentów (okres leczenia w badaniach od roku do 2 lat). U 10 (10%) pacjentów odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie, u 28 (29%) odpowiedź częściową, a u 59 (61%) brak efektów leczenia (zdefiniowany jako brak poprawy skórnych objawów choroby w trakcie lub po leczeniu).
- Casian 2018 – przegląd niesystematyczny dotyczący skuteczności terapii HCQ w leczeniu układowego zapalenia naczyń:
  - Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA):
    - W badaniu retrospektywnym Le Guennec 1994 hydroksychlorochina została zastosowana u 36 pacjentów z GCA, u 81% pacjentów możliwe było skuteczne odstawienie glikokortykosteroidów;
    - W randomizowanym badaniu Sailler 2009 (n=64 pacjentów z GCA), nie wykazano różnicy w nawrocie choroby między pacjentami leczonymi HCQ (dawka 400 mg/dobę), a grupą leczoną glikokortykoidami, po 96 tygodniach terapii. Wyniki tego badania zostały przedstawione jedynie w formie abstraktu.
  - Zapalenie tętnic Takayasu:
    - Opisano przypadek 42-letniej pacjentki z 10 - letnią historią zapalenie tętnic Takayas, zwężeniem tętnicy podobojczykowej i tętnicy szyjnej, u pacjentki zastosowano HCQ w dawce 200 mg/dobę i azatioprynę przez 2 lata co pozwoliło na uzyskanie poprawy;
  - Zapalenie średnich naczyń:
    - Odnaleziono dwa opisy przypadków:
      - opis przypadku pacjenta z guzkowatym zapaleniem tętnic wywołanym minocykliną i atypowym ANCA. U pacjenta zastosowano terapię HCQ (dawka 400 mg/dobę), po roku terapii ustąpił ból stawów oraz zmęczenie;
      - opis przypadku 61-letniej pacjentki od 6 lat chorującej na skórne guzkowate zapalenie tętnic. U pacjentki po zastosowaniu terapii HCQ (dawka 200 mg/dobę), odnotowano ustąpienie wysypki i bólów stawów;
  - Pokrzywkowe zapalenie naczyń:
    - przedstawiono informację, że opisy przypadków z ostatnich 30 lat wskazują na skuteczność terapii HCQ nawet u 50% pacjentów z pokrzywkowym zapaleniem naczyń skóry lub towarzyszącym zapaleniem naczyń siatkówki. W badaniu obserwacyjnym Jachiet 2015, do którego włączono 57 pacjentów. Wykazano że terapia HCQ była tak samo skuteczna, jak glikokortykosteroidami.

- Plamica Schönleina-Henochaa/zapalenie naczyń IgA:
  - Odnaleziono opis 6 pacjentów, średni czas leczenia HCQ wynosił 3 lata. Dawkę 200 mg/dobę stosowało 3 pacjentów, 400 mg na dobę 2 pacjentów i 200 mg 3 razy w tygodniu 1 pacjent. U wszystkich 6 pacjentów stwierdzono korzyści związane z leczeniem HCQ: u 5 pacjentów odnotowano poprawę lub ustąpienia wysypki, u 4 możliwe było zmniejszenie lub zatrzymanie podawania glikokortykosteroidów, u 2 stwierdzono zmniejszenie zapalenia naczyń, u 2 zmniejszył się ból stawów, u 1 nastąpiło zmniejszenie zmęczenia, a u 1 poprawa objawy żołądkowo-jelitowych.
- Układowe zapalenie naczyń związane z przeciwciałami ANCA (ang. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies):
  - W badaniu retrospektywnym Casian 2015, opisano 8 pacjentów z układowym zapaleniem naczyń leczonych HCQ (200 mg/dobę u 7 pacjentów oraz 400 mg/dobę u jednego pacjenta). U 6/8 pacjentów odnotowano poprawę (4 pacjentów doświadczyło zmniejszenia bólu stawów, u 2 pacjentów nastąpiło zmniejszenie zapalenia naczyń, u 2 możliwe było zmniejszenie dawki prednizolonu).

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

W wyniku aktualizacji przeglądu odnaleziono 2 przeglądy systematyczne:

- Rempenault 2020 – celem przeglądu była ocena skuteczności terapii HCQ u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Większość pacjentów włączonych do badań oceniających HCQ w monoterapii miało wczesną postać RZS (czas trwania choroby <5 lat). Pacjenci nie stosowali leków z grupy csDMARDs.
  - Skuteczność HCQ w porównaniu do MTX
    - W otwartym, badaniu kliniczno-kontrolowanym Alam 2012 porównującym MTX (7,5-17,5 mg/tydzień, n=30) z HCQ (200-400 mg/dobę, n=30), aktywność choroby (na podstawie wskaźnika aktywności choroby w 28 stawach - DAS28) znacząco spadła w obu grupach po 6 miesiącach leczenia, ale odpowiedź kliniczna była znacznie lepsza w grupa MTX, niż HCQ ( $p < 0,001$ ). Nie wykazano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między dwiema grupami.
    - W badaniu retrospektywnym Gossen 2016 pacjenci w grupie HCQ istotnie statystycznie rzadziej przyjmowali leki biologiczne, w ciągu 5 lat obserwacji, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi MTX, HR= 0,283 (95% CI: 0,25; 0,31), (autorzy zwrócili uwagę, że jest to badanie kohortowe bez randomizacji i jest prawdopodobne, że pacjenci otrzymujący HCQ mieli łagodniejszą postać choroby, a w konsekwencji mogli rzadziej potrzebować leków biologicznych niż pacjenci otrzymujący MTX).
  - Skuteczność HCQ w porównaniu do sulfasalazyny:
    - W badaniu otwartym Dixon 1988 i randomizowanych badaniach Faarvang 1993 i Nuver-Zwart 1989 skuteczność HCQ i sulfasalazyny (SSZ) była podobna w odniesieniu do szybkości sedimentacji erytrocytów (OB), sztywności porannej, liczby obrzękniętych stawów, bólu stawów, w ocenie pacjenta lub lekarza po 6 miesiącach terapii;
    - W badaniach Faarvang 1993 i Nuver-Zwart 1989 wykazano podobny profil bezpieczeństwa terapii HCQ i SSZ;

- w randomizowanym badaniu RCT Van der Heijde 1989 w grupie HCQ wykazano istotną statystycznie wyższy wskaźnik progresji radiograficznej niż w grupie SSZ ( $p < 0,02$ ), po 48 tygodniach terapii. W badaniu RCT Weaver 2006 nie wykazano różnic w progresji choroby (progresja zmian zlokalizowanych na dłoniach i nadgarstkach) między grupami HCQ i SSZ;
- Xie 2020 – celem przeglądu była ocena wpływu leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby na ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Metaanaliza 11 włączonych badań wykazała, że leczenie HCQ u pacjentów z RZS było związane z istotną statystycznie redukcją ryzyka cukrzycy, HR=0,61 (95% CI: 0,56; 0,67). Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko cukrzycy stwierdzono u pacjentów przyjmujących HCQ przez 2–4 lata, HR=0,74 (95% CI: 0,58; 0,94) oraz ponad 4 lata HR=0,66; 95% CI 0,56 0,77), przy braku różnic w rozwoju cukrzycy u pacjentów poddanych terapii HCQ przez rok.

#### *Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) do działań niepożądanych występujących:

- bardzo często należą: bóle brzucha, nudności,
- często należą: może wystąpić niewyraźne widzenie związane z zaburzeniami akomodacji. Działanie to jest zależne od dawki, biegunka, wymioty (objawy te zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia), świąd, wysypka skórna, bóle głowy, jadłowstręt.

#### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy stanowi jakość odnalezionych dowodów. Część odnalezionych w ramach aktualizacji doniesień stanowią retrospektywne badania obserwacyjne, opisy przypadków i serii przypadków. Ponadto w większości badań brały udział mało liczne grupy pacjentów.

#### **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 155 514 zł (3 x 51 838 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.*

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1017.2021.1.AB dołączono dane dotyczące refundacji w ramach importu docelowego w 2020 r. leku Plaquenil, tabletki 200 mg.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu cena produktu leczniczego Plaquenil (tabletki 200 mg x 30 szt.) wynosi 36,48 zł. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki zawierająca marżę hurtową (informacje na dzień: 08.05.2021 r.).

**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. z 2020 r. poz. 357)**

*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.*

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1017.2021.1.AB dołączono dane dotyczące refundacji w ramach importu docelowego w 2020 r. leku Plaquenil, tabletki 200 mg.

Łączna kwota zgód na refundację produktu Plaquenil (tabletki 200 mg x 30 szt.) w 2020 r. wyniosła ok. 50,5 tys. zł netto (z uwzględnieniem marży hurtowej). W 2020 r. liczba osób ubiegających się o refundację wyniosła 120 (liczba unikatowych numerów PESEL oraz kwota refundacji):

- Toczeń rumieniowaty układowy – 98 pacjentów na łączną kwotę 41 696,64 PLN;
- Toczeń rumieniowaty krążkowy – 1 pacjent na łączną kwotę 437,76 PLN;
- Podostry toczeń rumieniowaty skórny – 3 pacjentów na łączną kwotę 1 532,16 PLN;
- Niezróżnicowana choroba tkanki łącznej – 2 pacjentów na łączną kwotę 437,76 PLN;
- Mieszana choroba tkanki łącznej – 7 pacjentów na łączną kwotę 2 626,56 PLN;

- Rumień guzowaty – 1 pacjent na łączną kwotę 218,88 PLN;
- Ziarniniak obrączkowaty – 1 pacjent na łączną kwotę 437,76 PLN;
- Reumatoidalne zapalenie stawów – 1 pacjent na łączną kwotę 656,64 PLN;
- Liszaj płaski mieszkowy – 1 pacjent na łączną kwotę 218,88 PLN;
- Zespół Sjögrena – 3 pacjentów na łączną kwotę 1 313,28 PLN;
- Układowe zapalenie naczyń – 2 pacjentów na łączną kwotę 875,52 PLN.

### **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 ramach wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowszych wytycznych dla wskazań:

- niezróżnicowana choroba tkanki łącznej;
- mieszana choroba tkanki łącznej.

Odnaleziono jedynie publikacje Chaigne 2019 oraz Antunes 2019, w których przeprowadzono systematyczny przegląd aktualnych wytycznych klinicznych w leczeniu mieszanej choroby tkanki łącznej (MCTD) oraz niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej (UCTD). We wnioskach z tych przeglądów autorzy publikacji wskazali, iż nie ma obecnie jednego spójnego postępowania terapeutycznego w chorobach tkanki łącznej, natomiast możliwości leczenia MCTD ograniczają się do hydroksychlorochiny, kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych.

Dla pozostałych wskazań łącznie opisano 15 dokumentów:

- Toczeń rumieniowaty układowy:
  - European League Against Rheumatism (EULAR) 2019;
  - British Society for Rheumatology (BSR) 2018;
- Toczeń rumieniowaty krążkowy:
  - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2018;
  - British Association of Dermatologists (BAD) 2021;
- Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego:
  - PTD 2018;



- EULAR 2019;
- Rumień guzowaty:
  - BAD 2021;
- Ziarniniak obrączkowy:
  - European Dermatology Forum (EDF) 2019;
  - BAD/BPG 2018;
  - BAD 2016;
- Reumatoidalne zapalenie stawów:
  - EULAR 2019;
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018/2020;
- Liszaj płaski mieszkowy:
  - EAD/EDF 2020;
- Zespół Sjögrena:
  - EULAR 2020;
- Układowe zapalenia naczyń:
  - Groupe Francais d'Etude des Vascularties (GFEV) 2020.

Większość odnalezionych rekomendacji, podobnie jak w poprzednim raporcie z 2018 roku, zaleca stosowanie hydroksychlorochiny we wnioskowanych wskazaniach. Jedynie odnalezione francuskie wytyczne GFEV 2020 dotyczące leczenia martwiczej postaci układowego zapalenia naczyń, wytyczne BAD/BPG 2019 dotyczące leczenia ziarniniaka obrączkowego oraz brytyjskie BAD 2021 dotyczące leczenia rumienia guzowatego nie brały pod uwagę tej substancji.

Rekomendacje EULAR 2019 dotyczące terapii tocznia rumieniowatego układowego zalecają stosowanie hydroksychlorochiny, jako leku I rzutu, w dawce nieprzekraczającej 5 mg/kg masy ciała dziennie, pomimo iż skuteczność tego leku została potwierdzona w badaniach z dawką 6,5 mg/kg/dzień. Jest to spowodowane ryzykiem toksycznego wpływu stosowania HCQ na siatkówkę oka. Autorzy wytycznych dodają, że skuteczność niższej dawki należałoby potwierdzić w badaniach klinicznych.

Wytyczne dotyczące leczenia tocznia rumieniowatego krążkowego Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2018 zalecają stosowanie hydroksychlorochiny jako leku pierwszego wyboru w tym wskazaniu. Podobną rekomendację zawarto w ulotce Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2021 roku.

Wg PTD 2018 terapia ogólna lekami przeciwmalarycznymi (w tym HCQ) jest również skuteczna we wszystkich skórnych postaciach tocznia rumieniowatego. Wg EULAR 2019 hydroksychlorochina (HCQ) jest częściej wybieranym lekiem przeciwmalarycznym w porównaniu do chlorochiny, ze względu na większą skuteczność, natomiast w przypadku ryzyka retinopatii zalecana jest mepakryna (chinakryna).

Odnalezione wytyczne dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (EULAR 2019 i NICE 2020) wskazują, iż obecnie leczenie pierwszego rzutu obejmuje przede wszystkim klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs). Lekiem pierwszego wyboru jest metotreksat, natomiast wg NICE w przypadku choroby palindromicznej lub o łagodnym przebiegu można zastosować hydroksychlorochinę.

Zgodnie z europejskimi wytycznymi EAD/EDF 2020 hydroksychlorochina jest również wymieniana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu liszaja płaskiego mieszkowego. Podobnie w przypadku leczenia zespołu Sjogrena wytyczne EULAR 2020 wymieniają ten lek jako opcję terapeutyczną obok glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, dożylnych immunoglobulin oraz leków biologicznych. Hydroksychlorochina nie jest natomiast zalecana w przypadku suchości jamy ustnej czy suchości oka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 18.05.2021 r. (znak pisma: PLD.45340.1017.2021.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) 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. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 523), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Plaquenil (hydroksychlorochina) w różnych wskazaniach

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Plaquenil (hydroksychlorochina) w różnych wskazaniach
2. Raport nr OT.4211.19.2021. Plaquenil (hydroksychlorochina) 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. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację.