



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 90/2021 z dnia 12 lipca 2021 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku
Plaquenil (hydroxychloroquine) w różnych wskazaniach

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (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

Problem decyzyjny

Niniejsze stanowisko dotyczy wydawania zgód na import docelowego leku: Plaquenil (hydroksychlorochina), we wskazaniach obejmujących grupę chorób autoimmunologicznych, takich jak: 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.

Rada Przejrzystości i Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2018 r. wydali pozytywne rekomendacje w sprawie zasadności wydania zgód na refundację w ramach importu docelowego hydroksychlorochiny w powyższych wskazaniach. Aktualna opinia dotyczy aktualizacji i ponownej oceny tej technologii w tych wskazaniach.

Dowody naukowe

Toczeń rumieniowaty: układowy, krążkowy, podostry skórny

Guillotin 2018 - u kobiet w ciąży z SLA terapia hydroksychlorochiną nie wpływa na zwiększenie częstość przedwczesnych urodzeń, poronień oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu.

Duan 2021 - nie wykazano IS różnic między grupą stosującą hydroksychlorochinę, a grupą kontrolną, niestosującą tego leczenia, w częstości występowania: zespołu HELLP, cukrzycy ciężwej, incydentów zakrzepowych, samoistnych



poronień, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, małowodzia, urodzeń żywych, urodzeń martwego dziecka, wad wrodzonych płodu, małej masy urodzeniowej, zaburzeń wewnątrzmacicznych, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu oraz 5-minutowego wyniku w skali APGAR <7 pkt.. W grupie stosującej hydroksychlorochinę odnotowano natomiast IS niższą szansę urodzenia przedwcześnie, wystąpienia stanu przedrzucawkowego i nadciśnienia, niż w grupie kontrolnej.

Tao 2019 - stosowanie hydroxychlorochiny, u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym wiąże się z IS niższym stężeniem w surowicy krwi cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości i o bardzo małej gęstości. Nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w stężeniu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości. W dwóch badaniach obserwacyjnych odnotowano korzystny wpływ terapii hydroksychlorochiną u pacjentów z SLE na IS zmniejszenie częstości napadów padaczkowych oraz na IS wydłużenie czasu do pojawienia się uszkodzeń neuropsychiatrycznych.

Toczeń rumieniowaty skórny (w tym m.in. typ podostry i krążkowy)

Wyniki przeglądów wskazują na korzystny wpływ terapii hydroksychlorochiną 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.

Nieźróźnicowana choroba tkanki łącznej

Odnaleziono 2 opisy (Rauf 2019 oraz Gu 2018) przypadków pacjentów z rozpoznaną nieźróźnicowaną chorobą tkanki łącznej oraz chorobami współistniejącymi. U pacjentów zastosowano terapię opartą na hydroksychlorochinie, leczenie doprowadziło do poprawy stanu jednego pacjenta. Drugi pacjent po trzy miesięcznej terapii nie uzyskał poprawy.

Mieszana choroba tkanki łącznej

Odnaleziono 2 opisy (Papageorgiou 2020 oraz Hao 2018) przypadków pacjentów ze zdiagnozowaną mieszaną chorobą tkanki łącznej. Pierwszy pacjent był od 5 miesięcy skutecznie leczony hydroksychlorochiną. U drugiego zastosowano terapię złożoną: mała dawka dożylna metyloprednizolonu (dawka 40mg/dobę) i siarczanu hydroksychlorochiny (dawka 400 mg/dobę). Po miesiącu leczenia objawy choroby uległy znacznej poprawie.

Rumień guzowaty

Jeden opis przypadku (Zheng 2020) przypadku pacjentki z licznymi głębokimi ropnymi owrzodzeniami o nieregularnych brzegach, otoczonymi rumieniem. Stwierdzono również obecność rumieni guzowatych na lewej nodze i brzuchu. 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. Próba odstawienia hydroksychlorochiny rok później spowodowała nawrót objawów skórnych z towarzyszącymi bólami wielostawowymi, które po wznowieniu leczenia ustąpiły.

Ziarniniak obrączkowy

Nie odnaleziono nowych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa hydroksychlorochiny w leczeniu ziarniniaka obrączkowego. W przeglądzie systematycznym Lukacs 2015 przedstawiono opis 16 pacjentów, w tym 6 dzieci ze zdiagnozowanym ziarniniakiem obrączkowym. Po zastosowaniu terapii hydroksychlorochiną 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 hydroksychlorochiną. U 10/18 (55,6%) pacjentów odnotowano poprawę stanu zdrowia.

Liszaj płaski mieszkowaty

Maldonado Cid 2020: leczenie hydroksychlorochiną 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.

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 hydroksychlorochiną stwierdzono zatrzymanie wypadania włosów, u jednego pacjenta odnotowano postępującą wolno progresję choroby, pacjent pozostawał nadal leczony.

Zhang 2020: analizowano 29 pacjentów ze zdiagnozowanym łysieniem czołowym włókniejącym. U 16/29 (55%) pacjentów zastosowano terapię hydroksychlorochiną, 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).

Zespół Sjögrena

Brito-Zeron 2019: we włączonych 2 badaniach RCT wykazano brak IS różnic między grupą hydroksychlorochiną, a placebo; w $\geq 30\%$ zmniejszeniu 2 z 3 wyników w skali VAS (suchość w jamie ustnej, zmęczenie, ból), zmniejszeniu bólu po 24 tyg. terapii oraz suchości oka po 12 tygodniach terapii. W badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano po 12 tyg. terapii hydroksychlorochiną IS poprawę w zakresie 4 z 8 punktów końcowych dotyczących oczu w porównaniu do stanu wyjściowego oraz po 30 tyg. leczenia IS poprawę wskaźnika uSF (ang. unstimulated salivary flow rate, niestymulowany przepływ śliny) względem wartości początkowej, nie uzyskano natomiast IS poprawy wskaźnika sSFR

(ang. *stimulated salivary flow rate*, stymulowany przepływ śliny). Tylko w 2 z 5 ocenianych punktów stwierdzono IS poprawę wyników w skali VAS dotyczących jamy ustnej względem wartości początkowej. W żadnym z badań nie zgłoszono przypadku działań toksycznego HCQ na siatkówkę ani ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Układowe zapalenie naczyń

Kolkhir 2019: w 7 z 31 badań (23%) odnotowano u 38/97 (39%) pacjentów skuteczny wpływ terapii hydroxychlorochiną 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.

Casian 2018: przedstawiono 8 opisów przypadków, w których po zastosowaniu hydroxychlorochiną wszystkich pacjentów odnotowano poprawę objawów, w tym ustąpienie wysypki, bólów stawów, zmniejszenie zapalenia naczyń.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Rempenault 2020: przedstawiono wyniki otwartego badania kliniczno-kontrolnego Alam 2012, w którym porównano terapię metotreksatem (MTX) (n=30) z hydroxychlorochiną (n=30), - odnotowano spadek aktywności choroby wg DAS28 w obu grupach po 6 miesiącach leczenia, jednak IS lepsza odpowiedź kliniczna została odnotowana w grupie metotreksatu. Nie wykazano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między dwiema grupami.

Gossen 2016 - wykazano, że pacjenci w grupie hydroxychlorochina, IS rzadziej przyjmowali leki biologiczne, w ciągu 5 lat obserwacji, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi metotreksat.

Metaanaliza Xie 2020: na podstawie 11 badań, wykazała że leczenie hydroxychlorochiną, u pacjentów z RZS było IS związane z redukcją ryzyka cukrzycy (istotnie statystycznie mniejsze ryzyko cukrzycy stwierdzono u pacjentów przyjmujących hydroxychlorochinę przez 2–4 lub 4 lata, przy braku IS zmniejszeniu ryzyka u pacjentów poddanych terapii hydroxychlorochiną przez rok).

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 toczenia rumieniowatego układowego zalecają stosowanie hydroksychlorochiny, jako leku I rzutu. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2018 dotyczące leczenia

tocznia rumieniowatego krążkowego zalecają stosowanie hydroksychlorochiny jako leku pierwszego wyboru w tym wskazaniu.

Wg PTD 2018 terapia ogólna lekami przeciwmalarycznymi (w tym hydroksychlorochina) jest również skuteczna we wszystkich skórnych postaciach tocznia rumieniowatego. 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 liszaju płaskim mieszkowym. Podobnie w przypadku leczenia zespołu Sjögrena, wytyczne EULAR 2020 wymieniają ten lek jako opcję terapeutyczną, obok glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, dożylnych immunoglobulin oraz leków biologicznych. Wytyczne te nie rekomendują hydroksychlorochiny w przypadku suchości jamy ustnej lub suchości oka.

Problem ekonomiczny

W 2020 roku wydano zgodę na refundację we wszystkich ocenianych wskazaniach dla 120 pacjentów, na łączną kwotę 50 541 zł netto, tym samym wpływ na budżet płatnika jest minimalny.

Główne argumenty decyzji

- 1. Badania naukowe, wytyczne i doświadczenie kliniczne wskazują hydroksychlorochinę jako skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.*
- 2. Minimalny wpływ na budżet płatnika.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.19.2021 „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 obrączkowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj płaski mieszkowy, zespół Sjögrena, układowe zapalenie naczyń”, data ukończenia: 07.07.2021 r.