



## Rekomendacja nr 33/2013

z dnia 18 marca 2013 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki a 200 mg we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxychloroquine, siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej, kiedy dominują objawy tocznia rumieniowatego układowego.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej, kiedy dominują objawy tocznia rumieniowatego układowego.

Mieszana choroba tkanki łącznej jest przewlekłą układową chorobą zapalną przebiegającą z objawami tocznia rumieniowatego układowego, twardziny układowej, zapalenia wielomięśniowego i skórno-mięśniowego i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Wyniki badań klinicznych wskazują, że Plaquenil, wykazuje skuteczność i poprawia wyniki terapii tocznia rumieniowatego układowego, stanowiąc aktualnie rekomendowaną opcję leczenia w tym wskazaniu zalecaną przez międzynarodowe organizacje i towarzystwa medyczne.

#### Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Plaquenil (hydroxychloroquine) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i tym samym brak go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych. Może być jednak sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister właściwy do spraw zdrowia może wydać



zgodę na refundację sprowadzanego leku, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

### Problem zdrowotny

Mieszana choroba tkanki łącznej (MCTD, ang. *mixed connective tissue disease*, łac. *morbus mixtus textus connectivi*) jest przewlekłą układową chorobą zapalną, przebiegającą z objawami:

- 1) tocznia rumieniowatego układowego (SLE);
- 2) twardziny układowej (SSc);
- 3) zapalenia wielomięśniowego i skórno-mięśniowego (PM/DM);
- 4) reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS).

Przyczyna choroby nie jest znana. Uważa się, że u osoby predysponowanej genetycznie (HLA-DR1, -DR4) czynniki zewnątrzpochodne, takie jak wirusy (np. CMV, EBV), leki (np. prokainamid), toksyny (np. polichlorek winylu, związki krzemu), mogą wywołać reakcję autoimmunologiczną. Dochodzi do pobudzenia autoreaktywnych limfocytów T wydzielających cytokiny prozapalne i pobudzających limfocyty B do wytwarzania autoprzeciwciał. Swoiste dla MCTD są przeciwciała przeciwko U1-RNP, a szczególnie przeciwko białku U1-70 kD – składowym spliceosomu, czyli kompleksu jądrowych rybonukleoprotein (RNP) katalizujących powstawanie RNA z pre-mRNA. Skutkiem tych zaburzeń są nacieki zapalne z limfocytów i plazmacytów oraz waskulopatia obliteracyjna z pogrubieniem błony wewnętrznej i proliferacją mięśni błony środkowej ściany naczyń średniego i dużego kalibru. Nie udowodniono patogennej roli przeciwciał anty-U1-RNP, ale w badaniach *in vitro* zaburzają one czynności limfocytów T oraz sprzyjają apoptozie.

Choroba jest przewlekła, z okresami zaostrzeń i remisji. Początek najczęściej jest łagodny i skąpoobjawowy, z osłabieniem ogólnym, objawem Raynauda, obrzękiem rąk, bólem/zapaleniem mięśni i stawów. Z czasem dołączają się objawy zajęcia narządów wewnętrznych. Większość chorych spełnia kryteria diagnostyczne MCTD w ciągu pierwszych 6 lat choroby. W późniejszym przebiegu choroby oraz w wyniku leczenia obserwuje się złagodzenie objawów skórnych, stawowych, mięśniowych, objawu Raynauda oraz poprawę funkcji przełyku. Natomiast mogą się nasilać: upośledzenie czynności płuc, nadciśnienie płucne oraz twardzinowe zmiany skórne.

U części chorych MCTD przekształca się w twardzinę układową, SLE lub RZS.

#### Manifestacja kliniczna

- 1) objaw Raynauda – najczęstszy (u 75-95% chorych), w wielu przypadkach jest pierwszym objawem,
- 2) obrzęk rąk i palców przypominający palce kiełbaskowate (u większości chorych),
- 3) ból stawów, zapalenie stawów (u 60%), najczęściej symetryczne rąk i stóp; o charakterze artropatii Jaccouda; u części chorych można stwierdzić nadżerki w RTG,
- 4) objawy zapalenia mięśni (u 50-70%), jak w PM/DM; może im towarzyszyć wysoka gorączka, a obraz kliniczny przypomina grypę,
- 5) zmiany skórne podobne jak w SLE, SSc (teleangiektazje, sklerodaktylia) lub DM,
- 6) typowe dla twardziny układowej objawy zajęcia przewodu pokarmowego, szczególnie upośledzenie perystaltyki przełyku (u większości chorych),
- 7) objawy ze strony układu oddechowego,
  - a) choroby śródmiąższowe płuc (u 60%), z tendencją do włóknienia płuc,
  - b) zapalenia opłucnej (u 40%),
  - c) nadciśnienie płucne (u 23%) – wynikające ze zmian proliferacyjnych zawężających światło tętniczek oraz małych i średnich tętnic płucnych,
- 8) objawy zajęcia układu nerwowego (u ok. 20%), najczęściej w postaci neuropatii nerwu V oraz
- 9) nerek (u 25%) pod postacią ogniskowego rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek lub błotniastego kłębuszkowego zapalenia nerek,
- 10) zespół Sjögrena (u 30%).

W pierwszym etapie choroby najczęściej rozpoznaje się RZS, SLE lub niezróżnicowaną chorobę tkanki łącznej (UCTD, ang. *undifferentiated connective tissue disease*).

U części chorych przebieg jest łagodny i następuje remisja, u innych chorobę udaje się kontrolować wieloletnim leczeniem immunosupresyjnym; czasem dochodzi do powikłań śmiertelnych. Główną przyczyną zgonu chorych dorosłych jest nadciśnienie płucne, a także zakażenia i zapalenie mięśnia sercowego.

Zapadalność u dzieci do 15. r. ż. ocenia się na ok. 0,1/100 000 osób na rok; u dorosłych nie jest znana. Zachorowania występują najczęściej ok. 10 r. ż. oraz w wieku 20-40 lat. Kobiety chorują 9-16 razy częściej niż mężczyźni.

Leczenie zależy od objawów dominujących w obrazie klinicznym, czyli polega na leczeniu chorób wchodzących w skład MCTD.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Siarczan hydroksychlorochiny należy do środków antymalarycznych, którym przypisuje się również działanie antyreumatyczne. Mechanizmy tych działań nie zostały dotychczas w pełni poznane.

Wykazano, że hydroksychlorochina hamuje aktywację receptorów TLR. Receptory TLR (ang. *Toll-like receptors*) tworzą jeden z głównych systemów wczesnego ostrzegania w układzie immunologicznym. TLR rozpoznają między innymi wolne kwasy nukleinowe, które rzadko występują w takiej postaci w ustroju, chyba że pochodzą z patogenów lub rozpadających się komórek własnych:

- TLR3 jest receptorem dsRNA;
- TLR7 i TLR8 są receptorami ssRNAs i imidazochinolonów;
- TLR9 jest receptorem niemetylowanego ssDNA.

Arsenał TLR obejmuje jeszcze TLR rozpoznające inne związki wielkocząsteczkowe i pozwala układowi immunologicznemu rozpoznać zagrożenie i zainicjować nieswoistą reakcję obronną, jak też wszcząć prace nad opracowaniem wybiórczych metod zwalczania zagrożenia (czyli zaangażowaniem limfocytów B i T). Błędna aktywacja TLR może spowodować inicjację odpowiedzi skierowanej przeciw niewłaściwym antygenom, w tym autoagresji. Przyпуска się na przykład, że aktywacja TLR7 i TLR9 bierze udział w patogenezie SLE (tocznia rumieniowatego układowego).

Do niedawna uważano, że hydroksychlorochina jako słabo zasadowy związek gromadzi się w pęcherzykach endosomalnych i hamuje ich zakwaszenie, co upośledza aktywację TLR. Z nowszych badań wynika jednak, że głównym mechanizmem immunomodulującego działania hydroksychlorochiny jest bezpośrednie wiązanie się tego słabo zasadowego związku do kwasów nukleinowych, i w konsekwencji hamowanie wiązania kwasów nukleinowych do TLR.

Zgodnie z uzyskanymi informacjami, Plaquenil (w postaci tabletek powlekanych w dawce 200 mg każda) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych, a spośród krajów Unii Europejskiej np. Wielkiej Brytanii.

Wskazania zarejestrowane w Wielkiej Brytanii: u dorosłych – RZS, krążkowy i układowy toczeń rumieniowaty, choroby dermatologiczne powodowane lub nasilające się pod wpływem światła słonecznego; u dzieci – MIZS (w skojarzeniu z innymi terapiami), krążkowy i układowy toczeń rumieniowaty.

Wskazania dla Plaquenilu zarejestrowane w USA: leczenie supresyjne i leczenie ostrych ataków malarii z powodu zarażenia *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* oraz podatnych szczepów *P. falciparum*; RZS oraz krążkowy i układowy toczeń rumieniowaty.

Zasady realizacji świadczenia w Polsce określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia, którego podstawą ustawową jest art. 4 ust. 7 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Za najważniejszy komparator dla hydroksychlorochiny - dotychczas refundowany w rozpatrywanym wskazaniu i który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą

technologię – należy uznać inny lek przeciwmalaryczny – chlorochinę, wypieraną przez hydroksychlorochinę ze względu na gorszy profil bezpieczeństwa. Arechin (chlorochina) jest obecnie refundowana jako lek dostępny w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz poza wskazaniami w „chorobach autoimmunizacyjnych; porfirii skórnej późnej”.

### **Skuteczność kliniczna**

Leczenie MCTD, jako zespołu nakładającego się, polega na leczeniu choroby wchodzącej w skład MCTD, której cechy dominują w obrazie klinicznym. Wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z opracowań wtórnych.

#### **MCTD**

Hydroksychlorochina jest stosowana w leczeniu objawów choroby ogólnoustrojowej, bólów mięśniowych, zapalenia stawów oraz może być skuteczna w pokrzywkowym zapaleniu naczyń po okresie stosowania kortykosteroidów. Charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa od chlorochiny na co wskazuje zmniejszone ryzyko wystąpienia okulistycznych działań niepożądanych u osób z chorobami reumatycznymi stosujących hydroksychlorochinę w porównaniu z chlorochiną (HR HCQ vs. CQ=0,34; 95% CI 0,15-0,76). Dotychczasowe doświadczenia kliniczne pozwalają uznawać, że hydroksychlorochina może być bezpiecznie stosowana przez kobiety w czasie ciąży.

#### **SLE**

Badania kliniczne potwierdzają, że lek zmniejsza aktywność choroby (11 badań, w tym 4 RCT), redukuje częstość zaostrzeń, ogranicza uszkodzenia narządów (2 badania kohortowe, w tym w jednym HR=0,55) i zmniejsza śmiertelność (3 badania; w jednym HR=0,13, w drugim OR=0,28). Korzyść dla ciężarnych i płodu potwierdzono badaniami RCT.

#### **Twardzina układowa**

W tym wskazaniu hydroksychlorochina nie została zarejestrowana ani w USA, ani w Wielkiej Brytanii. Poszukiwania przeglądów systematycznych i badań pierwotnych wskazują na niemal całkowity brak dowodów skuteczności (bądź nieskuteczności) leku.

#### **PM/DM**

Brak jest przeglądów systematycznych, metaanaliz bądź badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwmalarycznych w zapaleniu wielo- i skórno-mięśniowym. Wyniki przeglądu literatury sugerują, że hydroksychlorochina może być skuteczna w łagodzeniu objawów skórnych, bez wpływu na zapalenie mięśni.

#### **RZS**

Stosowanie hydroksychlorochiny u pacjentów z RZS przynosi istotną statystycznie korzyść w porównaniu z placebo na podstawie metaanalizy Cochrane'a (SMD= -0,33 do -0,52). Nie istnieją dobrej jakości dowody, które porównywałyby monoterapię hydroksychlorochiną z monoterapią przy użyciu innych cDMARDs. Wyniki dostępnych badań sugerują, że terapia combo z zastosowaniem metotreksatu + jeden lub dwa inne leki syntetyczne z grupy DMARD, w tym hydroksychlorochina, jest skuteczniejsza od monoterapii metotreksatem, zwłaszcza w zakresie łagodzenia bólu oraz poprawy funkcjonalności pacjenta.

### **Skuteczność praktyczna**

Brak danych

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Dostępne informacje na temat bezpieczeństwa zostały przedstawione razem z informacjami odnośnie skuteczności klinicznej w przypadku publikacji odnoszących się do efektywności rozważanego leczenia.

Inne odnalezione informacje wskazują, że u niektórych pacjentów stosujących hydroksychlorochinę zaobserwowano nieodwracalne uszkodzenie funkcjonowania nerek.

Ze stosowaniem hydroksychlorochiny może się również wiązać retinopatia, która zależy od wielkości stosowanej dawki. Jeśli terapia hydroksychlorochiną jest długotrwała zalecane jest co 3-miesięczne badanie wzroku (ostrości i pola widzenia, dna oka oraz badanie z użyciem lampy szczelinowej).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że liczba wniosków i zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Plaquenil w latach 2012-03.2013 wyniosła 32. Łączny koszt refundacji netto (PLN) szacuje się na poziomie 3548,14 - 3746,69, przy czym pozycja ta nie wskazuje wartości złożonych wniosków, a jedynie wartość na którą wydano zgody, co nie jest odzwierciedleniem realnych wydatków poniesionych przez NFZ w zakresie finansowania Plaquenilu.

Wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację, na podstawie przekazanych danych nie jest możliwe do przeprowadzenia.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Brak jest wytycznych klinicznych dotyczących zalecanych metod leczenia MCTD.

Można uznać, że zastosowanie znajdują tu rekomendacje określające zalecany sposób postępowania w leczeniu SLE, SSc, PM/DM oraz RZS, jako chorób wchodzących w skład MCTD.

#### **SLE**

-w leczeniu SLE nie mającego wyraźnych manifestacji narządowych korzystnie działają leki przeciwmalaryczne oraz glikokortykosteroidy, które mogą być stosowane razem lub rozłącznie [EULAR 2008], [PL 2012];

-w toczniowym zapaleniu nerek hydroksychlorochina poprawia wyniki leczenia, ogranicza częstość zaostrzeń nerkowych i zakres uszkodzeń nerek i naczyń [EULAR 2012], [ACR 2012]; jest zalecana w remisji [PL2012];

-hydroksychlorochina może być przyjmowana w czasie ciąży [EULAR 2008],[PL2012];

-ciężarna chora na toczniowe zapalenie nerek powinna kontynuować lub wdrożyć terapię hydroksychlorochiną [EULAR 2012].

Stosowanie hydroksychlorochiny jest oficjalnie zalecane w toczniu układowym (w tym w postaci z zajęciem nerek jako leczenie pomocnicze), w podtrzymywaniu remisji oraz u ciężarnych. W cięższych postaciach remisję uzyskuje się jednak innymi metodami.

#### **SSc**

W europejskich rekomendacjach leczenia twardziny hydroksychlorochina nie jest wymieniana.

Wytyczne polskie z 2012 r. zalecają stosowanie hydroksychlorochiny, jeśli nastąpiło zajęcie narządów ruchu, ale nie wskazano przesłanek takiego postępowania (brak wyjaśnień, powołania się na dowody i odsyłaczy bibliograficznych).

#### **PM/DM**

Zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiej Akademii Dermatologii hydroksychlorochina może być skuteczna u części pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym i pozwala na uzyskanie częściowej kontroli objawów skórnych choroby.

#### **RZS**

Hydroksychlorochina wykazuje pewną skuteczność w monoterapii w zakresie redukcji objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby oraz często jest podawana w kombinacjach. Jej stosowanie jest zalecane w przypadku choroby łagodnej, przy braku negatywnych czynników prognostycznych.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej.

HAS w 2009 r. opowiedział się za finansowaniem produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki po 200 mg, w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego z poziomem refundacji 65%.

Z uwagi na brak pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie RP jak i rejestracji centralnej na terenie Unii Europejskiej dla produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) brak jest oficjalnych danych na temat zakresu i sposobu finansowania ze środków publicznych w krajach UE.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.02.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18074-2/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina), tabletki a 200 mg we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej, na podstawie art. 31 e ust 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) tabletki po 200mg we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2013 z dnia 18 marca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) tabletki po 200mg we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-OT-431-3/2013. Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu: mieszana choroba tkanki łącznej.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.