



Rekomendacja nr 62/2013

z dnia 10 czerwca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychloroquine), tabletki a 200 mg, we wskazaniu: układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowatości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację 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), produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychloroquine), tabletki a 200 mg, we wskazaniu: układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowatości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowatości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego.

Brak jest opublikowanych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo hydroksychlorochiny we wnioskowanych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Produkt leczniczy Plaquenil (hydroksychloroquine) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i brak jest go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium PR oraz we wspólnotowym Rejestrze Produktów Leczniczych.

Produkt ten może jednak być 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. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów



medycznych (dalej: ustawy o refundacji). Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Problem zdrowotny

Układowe zapalenia naczyń (ang. *systemic vasculitis*, *systemic vasculitic syndromes*) to heterogenna grupa chorób, w których różne postaci leukocytów naciekają ścianę naczyń i powodują jej uszkodzenie, co może prowadzić do krwawienia oraz ograniczenia przepływu krwi, a w konsekwencji do niedokrwienia i martwicy zaopatrywanych przez naczynia tkanek.

Wyróżnia się pierwotne układowe zapalenia naczyń (o nieznanym przyczynie), do których należą m.in. ziarniniakowatość Wegenera oraz zespół Churga-Strauss, a także wtórne układowe zapalenia naczyń (związane z innymi chorobami lub wywołane przez leki), występujące w przebiegu np. zapalenia wielo- lub skórno-mięśniowego.

Ziarniniakowatość Wegenera to martwicze zapalenie małych i średnich naczyń krwionośnych górnych i dolnych dróg oddechowych oraz nerek, charakteryzujące się powstawaniem ziarniniaków i obecnością przeciwciał c-ANCA.

Częstość występowania w Europie wynosi 25-150/mln, a roczna zapadalność 5-10/mln. Zakres wieku zachorowania jest bardzo szeroki (od dzieciństwa po wiek podeszły), ale najczęściej chorują osoby w średnim wieku, rzadko dzieci. Chorują głównie (>80%) osoby rasy białej.

Etiologia choroby jest nieznaną. W patogenezie wskazuje się na rolę przeciwciał przeciwko proteinazie 3, które mogą aktywować neutrofile, uszkodzać śródbłonek naczyń, drogi oddechowe i nerki. W naciekach zapalnych stwierdza się neutrofile i limfocyty.

Obraz kliniczny obejmuje zmiany w górnych drogach oddechowych, w płucach, w nerkach, zmiany oczne, skórne, w układzie ruchu, układzie nerwowym, przewodzie pokarmowym, układzie moczowo-płciowym, zmiany w sercu.

Przebieg choroby bywa różny: od powolnego, łagodnego o ograniczonym zasięgu (często bez zajęcia nerek), po szybką progresję z zagrażającymi życiu zmianami w wielu narządach. W ostrej fazie choroby stosuje się leczenie indukujące remisję, a po jej osiągnięciu – leczenie podtrzymujące. Sposób leczenia zależy od obrazu klinicznego i nasilenia choroby. Leczenie cyklofosfamidem zapewnia uzyskanie remisji u >90% chorych, a >80% przeżywa 8 lat. Nawrót choroby występuje na ogół w ciągu roku od zaprzestania leczenia immunosupresyjnego, u >50% chorych w ciągu 5 lat. Przyczyną zgonu jest zwykle powikłanie choroby (niewydolność nerek lub oddechowa) lub leczenia (ciężkie zakażenie).

Zespół Churga-Strauss to ziarniniakowate zapalenie dróg oddechowych oraz martwicze zapalenie małych i średnich naczyń krwionośnych, z naciekami eozynofilowymi, astmą, alergicznym nieżytem nosa i eozynofilią krwi obwodowej, często z obecnością przeciwciał p-ANCA.

Częstość występowania w Europie wynosi 2-38/mln, a roczna zapadalność – 0,5-4 mln. Średni wiek wystąpienia astmy w tym zespole to 35 lat.

Etiologia choroby jest nieznaną. W patogenezie wskazuje się na: związek z astmą i innymi chorobami atopowymi (często zwiększone stężenie IgE), głównie alergicznym nieżytem nosa (u 70% chorych), często z polipowatością nosa; eozynofilią krwi obwodowej i nacieki eozynofilowe w tkankach; zwiększoną reaktywność limfocytów T (tworzenie ziarniniaków); udział kompleksów immunologicznych (zawierających IgE) oraz przeciwciał p-ANCA.

Obraz kliniczny obejmuje objawy ogólne: gorączkę, osłabienie, utratę łaknienia i chudnięcie oraz zmiany w układzie oddechowym, w układzie nerwowym, nerkach, układzie krążenia, zmiany skórne i w przewodzie pokarmowym.

Leczenie opiera się na stosowaniu glikokortykosteroidów (GKS) w monoterapii (w postaciach łagodnych) lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem (w postaciach cięższych), według takich samych zasad, jak w ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegenera). Pięć lat przeżywa ok. 80% chorych. Przyczyną zgonu najczęściej są powikłania sercowe (niewydolność lub zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia), rzadziej krwotok, niewydolność nerek, powikłania ze strony przewodu pokarmowego (perforacja lub krwotok), niewydolność oddechowa.

Zapalenie wielomięśniowe (ang. *polymyositis*, PM) jest nabytym, idiopatycznym, przewlekłym zapaleniem mięśni. Zapalenie skórno-mięśniowe (ang. *dermatomyositis*, DM) jest postacią zapalenia mięśni z towarzyszącym zapaleniem skóry. W obu chorobach mogą wystąpić zmiany zapalne w sercu,

tkance śródmiąższowej płuc i naczyniach krwionośnych. Zapadalność na idiopatyczne zapalne choroby mięśni szacuje się na <1-8/mln/rok. Na PM/DM 2 razy częściej chorują kobiety. Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale szczyt zachorowań przypada na 10-15 lat (postać dziecięca) i 35-65 lat. Średni wiek w chwili rozpoznania DM.PM wynosi ok. 40 lat.

Etiologia zapaleń nie jest znana. Uważa się, że w patogenezie PM/DM główną rolę odgrywają mechanizmy autoimmunologiczne, zapoczątkowane u osób podatnych genetycznie przez czynniki środowiskowe, np. zakażenie. Podejrzewa się udział w inicjacji zapalenia enterowirusów (głównie *Coxsackie B*), adenowirusów, wirusów grypy, HBV, CMV i HIV. W wyniku procesu zapalnego dochodzi do miejscowego lub rozlanego zwyrodnienia włókien mięśniowych, martwicy całych lub części włókien, ich regeneracji oraz nacieku z komórek jednojądrowych.

Obraz kliniczny obejmuje objawy ogólne: osłabienie, wzrost temperatury ciała, zmniejszenie masy ciała. Ponadto występują objawy zajęcia mięśni, zmiany skórne, w sercu, płucach, przewodzie pokarmowym, zmiany stawowe, zwapnienia, objaw Raynauada.

Początek choroby może być ostry (kilka dni), podostry (tygodnie) lub przewlekły (miesiące, lata). U większości chorych nieleczonych dochodzi do powolnego zaniku mięśni i ich przykurczu, a śmiertelność 5-letnia wynosi 50%. DM zwiększa prawdopodobieństwo obecności nowotworu złośliwego 6-krotnie, a PM 2-krotnie. Częściej występują raki: jajnika, piersi, płuca, żołądka, jelita, jamy nosowej i gardła, trzustki, pęcherza moczowego oraz chłoniaki nieziarnicze.

Leczenie jest wyłącznie objawowe i głównie farmakologiczne (glikokortykosteroidy). Ważna dla przywrócenia sprawności u chorych jest rehabilitacja. Przy prawidłowym leczeniu odsetek przeżyć 1-roczych wynosi 95-97%, 5-letnich – 88-93%, 10-letnich – 83-88%. Rokowanie pogarszają: starszy wiek w chwili zachorowania, współistnienie nowotworu złośliwego (choć jego wyleczenie może prowadzić do remisji PM/DM), zajęcie narządów wewnętrznych, zwłaszcza układu oddechowego, obecność przeciwciał anti-SRP.

Opis wnioskowanego świadczenia

Siarczan hydroksychlorochiny należy do środków antymalarycznych, którym przypisuje się również działanie antyreumatyczne.

Mechanizm działania hydroksychlorochiny nie jest w pełni jasny. Wykazano, że hamuje ona 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. Błędna aktywacja TLR może spowodować inicjację odpowiedzi skierowanej przeciw niewłaściwym antygenom, w tym autoagresji.

Z nowszych badań wynika, że głównym mechanizmem immunomodulującego działania hydroksychlorochiny jest bezpośrednie wiązanie się tego słabo zasadowego związku do kwasów nukleinowych, kwaśnych z natury, i w konsekwencji hamowanie wiązania kwasów nukleinowych do TLR.

Plaquenil (w postaci tabletek powlekanych w dawce 200 mg) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych, spośród krajów Unii Europejskiej, np. Wielkiej Brytanii, gdzie jest dopuszczony we wskazaniach: u dorosłych – RZS, krążkowym i układowym toczeniu rumieniowatym, chorobach dermatologicznych powodowanych lub nasilających się pod wpływem światła słonecznego; u dzieci – MIZS (w skojarzeniu z innymi terapiami), krążkowym i układowym toczeniu rumieniowatym. W USA wskazania obejmują: 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.

Alternatywna technologia medyczna

Dobór leków i ich dawek w leczeniu układowego zapalenia naczyń w przebiegu ziarniniakowatości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss oraz zapalenia wielomięśniowego zależy od dominujących zmian w obrazie klinicznym i nasilenia choroby.

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

Nie odnaleziono publikacji dotyczących stosowania hydroksychlorochiny w ziarniniakowości Wegenera i zespole Churga-Strauss.

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.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z informacjami rejestracyjnymi amerykańskiej Agencji FDA (*Food and Drug Administration*) 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. 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).

Do możliwych reakcji niepożądanych należą: nerwowość, bóle i zawroty głowy, ataksja, zaburzenia widzenia, drżenie mięśni, retinopatia, łysienie, wyblakłość włosów, skazy krwi i inne.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Departament Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia wskazał, że w ramach importu docelowego wnioskowanego produktu leczniczego w I kwartale roku 2013 łączna kwota przeznaczona na finansowanie zgód na refundację Plaquenilu wyniosła 1350 PLN (średnia cena za opakowanie to 30,37 PLN netto). W tym okresie w leczeniu ziarniniakowości Wegenera zaakceptowano 3 wnioski o refundację, zespołu Churga-Strauss 3 wnioski, zapalenia wielomięśniowego 3 wnioski i zapalenia skórno-mięśniowego 1 wniosek.

W przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia zestawieniu brak jest wartości rozliczonych zgód, a jedynie podana jest 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

W ramach wyszukiwania odnaleziono wyłącznie: rekomendacje Amerykańskiej Akademii Dermatologii (*American Academy of Dermatology - AAD*) z 1996 r. dotyczące diagnostyki i leczenia zapalenia skórno-mięśniowego. Rekomendowane leczenie zapalenia skórno-mięśniowego jest

zróżnicowane w zależności od stopnia nasilenia choroby, przewagi objawów skórnych nad mięśniowymi, występowania lub braku zajęcia narządów wewnętrznych (np. układu oddechowego). W leczeniu objawów skórnych wymienia się: leki przeciwmalaryczne, np. hydroksychlorochinę podawaną doustnie w dawce 200 do 400 mg/dzień. Hydroksychlorochina może być skuteczna u części pacjentów i pozwala na uzyskanie częściowej kontroli choroby.

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Plaquenil (hydroksychlorochina) w rozpatrywanych wskazaniach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-18536-6/AL/13), odnośnie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (Hydroksychloroquine), tabletki a 200 mg, we wskazaniu: układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Straussa, zapalenia wielomięśniowego, 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 87/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego.
2. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Nr: AOTM-OT-431-12/2013. Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu: układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowości Wegenera, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu Churga-Strauss, zapalenia wielomięśniowego.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego