



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MabThera (rytuksymab)

we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu
z przeciwciałami anti-NMDAR (ICD-10: G04.8)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.32.2018

Data ukończenia: 27 sierpnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	cena hurtowa brutto
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IVIG	immunoglobuliny podawane dożylnie (ang. Intravenous Immunoglobulin)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMDAR	receptor N-metylo-D-asparaginowy
pc	powierzchnia ciała
PLC	placebo
PML	postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. promyelocytic leukemia)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	10
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	11
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	12
6.1. Opis metodyki.....	13
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	13
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	13
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	14
6.3. Wyniki.....	14
6.3.1. Badania wtórne	14
6.3.1.1. Analiza skuteczności.....	14
7. Bezpieczeństwo stosowania	16
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
9. Konkurencyjność cenowa	18
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	20
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	21
12. Opinie ekspertów.....	23
13. Piśmiennictwo	26
14. Załączniki.....	27
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27
14.2. Diagram selekcji badań	28

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (06.08.2018) i znak pisma zlecającego: PLD.46434.2809.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - MabThera (rytuksymab), fiolka á 500 mg
 - Wnioskowane wskazanie:
 - autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR (ICD-10: G04.8)
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 4 tygodnie

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 3 sierpnia 2018 r., znak: PLD.46434.2809.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 06.08.2018) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- MabThera (rytuksymab), fiołka á 500 mg

we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR (ICD-10: G04.8).

Problem zdrowotny

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA (anti-NMDAR encephalitis) zostało zidentyfikowane w 2007 roku. Należy do rzadkich przyczyn zapaleń mózgu (około 4%) o typie limbicznego zapalenia mózgu i typowo jest diagnozowane u młodych kobiet z potworniakami paraneoplastycznymi.

Zapalenie mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR może mieć przebieg związany z toczącym się procesem nowotworowym, jednakże niezwiązane jest z bezpośrednim naciekaniem przez komórki nowotworowe, ani uciskaniem przez guz. Do zespołów paraneoplastycznych obejmujących stany zapalne mózgu zalicza się zapalenie pnia mózgu. Choroba w formie niezwiązanej z procesem nowotworowym zazwyczaj występuje u pacjentów pediatrycznych. Charakteryzuje się występowaniem ciężkich objawów neurologiczno-psychiatrycznych.

Szacuje się, że w 10% zespołów paraneoplastycznych obejmujących zapalenie mózgu i rdzenia związane jest z procesem nowotworowym.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Opracowano na podstawie opinii eksperta: Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii; Prof. dr hab. Alina Kułakowska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii; Dr hab. n. med. prof. nadzw. Iwona Kurkowska-Jastrzębska, Kierownik II Kliniki Neurologicznej Instytut Psychiatrii i Neurologii – patrz rozdz. 5 niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono cztery przeglądy: Dutra 2017, Izanne 2017, Remy 2017 i Yoshimura 2017. Najważniejsze informacje z odnalezionych badań przedstawiono poniżej:

- Izanne 2017 – leczenie drugiego rzutu polegało na podaniu rytuksymabu lub cyklofosfamidu (monoterapia lub w połączeniu). U około 80% pacjentów, którzy nie poddali się leczeniu pierwszego rzutu, osiągnięto dobre wyniki po 24 miesiącach stosowania terapii drugiego rzutu. Pomimo poprawy ostrego epizodu choroby, u pacjentów mogą wystąpić uporczywe deficyty pamięci i funkcji wykonawczych oraz zaburzenie zachowania. Nawroty choroby mogą wystąpić u 12-20% pacjentów, natomiast śmiertelność jest na poziomie 7%.
- Dutra 2017 – pacjenci, u których po 10-14 dniach nie widać poprawy, powinny otrzymywać terapie drugiego rzutu, takie jak rytuksymab lub cyklofosfamid (w monoterapii lub terapii skojarzonej). Rytuksymab (375 mg / m²) powinno podawać się raz w tygodniu przez cztery tygodnie, a cyklofosfamid (750 mg/ m²) przez sześć miesięcy u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Młodszy pacjenci powinni otrzymywać rytuksymab w monoterapii. Zastosowanie wczesnego leczenia było związane z lepszym rokowaniem i z brakiem wymogu przyjęcia na oddział intensywnej terapii. Odpowiedź na leczenie i częstość nawrót różnią się w zależności od stadium choroby. U połowy pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR zastosowanie początkowej immunoterapii nie przyniosło oczekiwanego efektu i wymagane było leczenia drugiego rzutu (z nawrotami występującymi w 12% przypadków).
- Remy 2017 – terapie drugiego rzutu obejmowały zastosowanie rytuksymabu (n=87, 23,3%) i cyklofosfamidu (n=62, 16,6%). W 15 raportach (19 pacjentów) definiowano czas potrzebny do zastosowania terapii II rzutu, po niepowodzeniu terapii I rzutu. Średnia długość czasu od zastosowanego I do II rzutu terapii wyniosła 11,4 dni (SD ± 15,6). W tej grupie przypadków, tj. 15 raportów (n = 19 pacjentów), czas do całkowitego ustąpienia objawów wynosił 115,6 ± 86 dni (zakres, 21-279 dni, n = 15), u 4 pacjentów nie odnotowano całkowitego ustąpienia objawów.
- Yoshimura 2017 – rodzaj zastosowanej immunoterapii u pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR, w kolejności malejącej pod względem częstotliwości podawania przedstawiał się następująco (n/N): steroidy 19/21; immunoglobulina dożylnie 9/21; plazmafereza 7/21; azatiopryna 4/21; rytuksymab 4/21; cyklofosfamid 3/21; inne 3/21. Na 22 przypadki w 4 podawano m.in. rytuksymab. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano znaczną lub bardzo znaczną poprawę stanu zdrowia

pacjentów. Czas od początkowej immunoterapii do klinicznej poprawy wyniósł < 6 mies. (n=1) lub 6 mies. (n=1). W dwóch przypadkach brak danych nt. czasu od początkowej immunoterapii do klinicznej poprawy.

Bezpieczeństwo stosowania

W odnalezionych badaniach nie analizowano profilu bezpieczeństwa pacjentów.

ChPL MabThera: u pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Parametr	MabThera			Endoxan
Substancja czynna	Rytuksymab			Cyklofosfamid
Założenia		Dawkowanie: 375 mg/m ² powierzchni ciała raz w tygodniu, przez 4 tygodnie [Remy 2017]; pc. = 1,6 m ²		Dawkowanie: 750 mg/m ² powierzchni ciała raz w miesiące przez okres do 6 miesięcy [Remy 2017]; pc. = 1,6 m ²
Źródło	Zlecenie MZ* (wartość brutto)	Obwieszczenie MZ** (WLF)	Komunikat DGL [^]	Obwieszczenie MZ** (WLF) / DGL [^]
Oszacowany koszt jednego podania [PLN]		7 704,00	5 724,00	72,00
Koszt terapii [PLN]	██████████	30 816,00	22 896,00	432,00

WLF – wysokość limitu finansowania.

**Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r.;

[^]Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - kwiecień 2018 r.;

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia rytuksymabem wyniesie w wariantcie podstawowym:

- koszt rocznej terapii: ██████████ (CHB na podstawie Zlecenia MZ); 924,5 tys. PLN (na podstawie WLF Obwieszczenia MZ) oraz 686,9 tys. PLN (na podstawie Komunikatu DGL);
- natomiast koszt terapii cyklofosfamidem wyniesie 13,0 tys. PLN (na podstawie Komunikatu DGL oraz Obwieszczenia MZ).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

Jako komparator wybrano cyklofosfamid, jest on wskazywany, jako jedna z opcji leczenia drugiego rzutu w pracach, w których omówiono możliwe opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR. Należy jednak podkreślić, że autorzy prac wskazują na możliwość stosowania cyklofosfamidu w skojarzeniu z rytuksymabem, w publikacji Dutra 2017 zalecono, aby cyklofosfamid podawać wyłącznie pacjentom powyżej 16 r.ż., w ankiecie przeprowadzonej wśród 399 ekspertów z całego świata, 2% respondentów wskazało na stosowanie cyklofosfamidu w monoterapii w II linii leczenia.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 3 sierpnia 2018 r., znak: PLD.46434.2809.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 06.08.2018) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- MabThera (rytuksymab), fiołka á 500 mg

we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR (ICD-10: G04.8).

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA (anti-NMDAR encephalitis) zostało zidentyfikowane w 2007 roku. Należy do rzadkich przyczyn zapaleń mózgu (około 4%) o typie limbicznego zapalenia mózgu i typowo jest diagnozowane u młodych kobiet z potworniakami paraneoplastycznymi [Wójtowicz 2017].

Zapalenie mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR może mieć przebieg związany z toczącym się procesem nowotworowym, jednakże niezwiązane jest z bezpośrednim naciekaniem przez komórki nowotworowe, ani uciskaniem przez guz [Szczeklik 2016]. Do zespołów paranowotworowych obejmujących stany zapalne mózgu zalicza się zapalenie pnia mózgu [Rowland 2005].

Choroba w formie niezwiązanej z procesem nowotworowym zazwyczaj występuje u pacjentów pediatrycznych. Charakteryzuje się występowaniem ciężkich objawów neurologiczno- psychiatrycznych.

Obraz kliniczny

Zablokowanie receptorów NMDA w mózgu prowadzi do charakterystycznych objawów choroby. Skutkiem inaktywacji neuronów GABA-ergicznych są zaburzenia psychotyczne, ruchy mimowolne, drżenia pęczkowe mięśni, oczopląs, a poprzez wpływ na ośrodek oddechowy w pniu mózgu możliwe są zaburzenia oddychania wymagające wentylacji mechanicznej. Występują również objawy wynikające z wpływu na autonomiczny układ nerwowy, takie jak ślinotok, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze [Wójtowicz 2017].

Rokowanie

Zaburzenia czynności receptorów NMDA mają charakter funkcjonalny i są w większości odwracalne, wobec czego właściwa diagnoza oraz szybko wdrożone leczenie w postaci usunięcia guza i zastosowania immunoterapii mogą przynieść korzystne efekty terapeutyczne. W około 75% przypadków autoimmunologicznego zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA chorzy w pełni wrócili do zdrowia lub obserwowano jedynie niewielkie następstwa choroby, podczas gdy u pozostałych pacjentów zapalenie doprowadziło do poważnych deficytów, a 7% zachorowań zakończyło się śmiercią [Wójtowicz 2017].

Epidemiologia

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA zwykle dotyczy kobiet w wieku reprodukcyjnym, ale może występować u mężczyzn i pacjentów w każdym wieku najczęściej u młodych dorosłych (95% pacjentów miało mniej niż 45 lat), stosunek kobiet do mężczyzn 4:1 [EBSCO 2016].

Etiologia i patogenez

Paranowotworowe zespoły neurologiczne najczęściej występują w przebiegu: szpiczaka plazmocytozowego (może wystąpić przewlekła czuciowo-ruchowa polineuropatia), chłoniaka złośliwego (mogą wystąpić objawy podobne do GBS (syndrom guillaina-barrego) lub przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej), raka drobnokomórkowego płuca (objawy mogą wyprzedzać rozpoznanie nowotworu nawet o kilka lat); pojawiają się niesymetryczne parestezje i ból kończyn, dominują zaburzenia czucia wibracji i ułożenia, później dołączają się niedowłady i zaniki mięśni [Szczeklik 2016].

Dominująca teoria utrzymuje, że większość zaburzeń paraneoplastycznych ma podłoże autoimmunologiczne, ze względu na występowanie charakterystycznych przeciwciał przeciwko antygenom neuronalnym. Obecność tych przeciwciał wspomaga diagnostykę, jednakże nie ma dowodów, że powodują one uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Przeciwciała te uznaje się za patogen w przypadku występowania zaburzeń przewodzenia nerwowo-mięśniowego. Nowotwory złośliwe powodujące zespoły paranowotworowe zawierają antygeny, które w warunkach normalnych znajdują się w układzie nerwowym.

Prawdopodobnie mechanizm polega na działaniu przeciwciał gospodarza na antygeny występujące w obrębie guza (na drodze procesu mimikry molekularnej) odpowiedź immunologiczna zostaje skierowana przeciwko ośrodkowym i obwodowym antygenom neuronalnym [Rowland 2005].

Diagnostyka

Ustalenie rozpoznania odbywa się na podstawie stwierdzenia charakterystycznych antygenów u chorego z objawami [Rowland 2005].

Leczenie i cele leczenia

Zaburzenia paranowotworowe często odpowiadają na leczenie dożylnymi wlewami immunoglobulin, plazmaferezą lub leczenie immunosupresyjne. Zespoły obejmujące zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym są odporne na leczenie. Leczenie współistniejącego nowotworu może czasem przynieść poprawę w zakresie zespołów paraneoplastycznych występujących u dorosłych [Rowland 2005].

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fio ka á 500 mg
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC02 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR (ICD-10: G04.8)
Dawkowanie	375 mg/m ² , całkowita dawka leku 600 mg
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	4 tygodnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.</p> <p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>

Źródło: ChPL MabThera, Zlecenie MZ.

Komentarz AOTMiT

Schemat dawkowania leku MabThera zawarty w zleceniu MZ jest zgodny ze schematem dawkowania przyjętym w ChPL MabThera dla innych wskazań zawartych w ChPL.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	2 czerwca 1998, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Chłoniaki nieziarnicze • Przewlekła białaczka limfocytowa • Reumatoidalne zapalenie stawów • Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i m kroskopowe zapalenie naczyń
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL MabThera.

Komentarz AOTMiT

Wskazania rejestracyjne dla leku rytuksymab nie obejmują wskazania wynikającego ze zlecenia MZ, tj. autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR (ICD-10: G04.8).

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia ekspertów została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Opracowano na podstawie opinii eksperta: Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii; Prof. dr hab. Alina Kułakowska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii; Dr hab. n. med. prof. nadzw. Iwona Kurkowska-Jastrzębska, Kierownik II Kliniki Neurologicznej Instytut Psychiatrii i Neurologii.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją.

Tabela 3. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem wnioskowanej technologii) wg Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
Brak problemów z chodzeniem	Brak problemów z samoopieką	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Brak niepokoju i przygnębienia
Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
Brak możliwości chodzenia	Brak możliwości mycia lub ubierania się	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	Krańcowy ból lub dyskomfort	Krańcowy niepokój lub przygnębienie

Uzasadnienie Prof. dr hab. Danuty Ryglewicz do Tab. 3.: „Objawy kliniczne autoimmunologicznego zapalenia mózgu są bardzo zróżnicowane. Wiodącymi objawami są postępujące zaburzenia funkcji poznawczych, lekooporna padaczka, która często występuje pod postacią niedrgawkowego stanu padaczkowego oraz zaburzenia psychiczne. Z wyżej wymienionych parametrów, poza bólem mogą występować wszystkie, albo tylko niektóre. Bez wątpienia autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR w sposób istotny pogarsza jakość życia, a w przypadku braku pozytywnych efektów terapii jest stanem zagrożenia życia. Ponadto brak reakcji na leczenie tzw. lekami 1-szej linii: kortykosteroidy lub IVIG powoduje, że u chorego występują trwałe objawy uszkodzenia mózgu”.

Tabela 4. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem leczenia wnioskowaną technologią) wg Prof. dr hab. Alina Kułakowska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból / dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
Brak możliwości chodzenia	Brak możliwości mycia lub ubierania się	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	Krańcowy ból lub dyskomfort	Krańcowy niepokój lub przygnębienie

Tabela 5. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem leczenia wnioskowaną technologią) wg Dr hab. n. med. prof. nadzw. Iwona Kurkowska-Jastrzębska, Kierownik II Kliniki Neurologicznej Instytut Psychiatrii i Neurologii

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból i dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Krańcowy niepokój lub przygnębienie
Brak możliwości chodzenia	Brak możliwości mycia lub ubierania się	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	Krańcowy ból lub dyskomfort	

Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan po leczeniu wnioskowaną technologią) wg Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból i dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
Brak problemów z chodzeniem	Brak problemów z samoopieką	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Brak niepokoju i przygnębienia
Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
Brak możliwości chodzenia	Brak możliwości mycia lub ubierania się	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	Krańcowy ból lub dyskomfort	Krańcowy niepokój lub przygnębienie

Uzasadnienie Prof. dr hab. Danuty Ryglewicz do Tab. 6.: „Pozytywny efekt zastosowanej terapii powoduje, że w/w objawy ustępują lub ulegają znacznej redukcji, co oczywiście powoduje, że jakość życia chorego w sposób istotny poprawia się”.

Tabela 7. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan po leczeniu wnioskowaną technologią) wg Prof. dr hab. Alina Kułakowska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból i dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
Brak problemów z chodzeniem	Brak problemów z samoopieką	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Brak niepokoju i przygnębienia
Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

Tabela 8. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan po leczeniu wnioskowaną technologią) wg Dr hab. n. med. prof. nadzw. Iwona Kurkowska-Jastrzębska, Kierownik II Kliniki Neurologicznej Instytut Psychiatrii i Neurologii

Zdolność poruszania się	Samoopieka	Zwykłe czynności	Ból i dyskomfort	Niepokój / przygnębienie
Brak problemów z chodzeniem	Brak problemów z samoopieką	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Brak niepokoju i przygnębienia
		Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności		Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku rytuksymab we wskazaniu autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR (ICD-10: G04.8) dokonano przeszukiwania m.in. w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.08.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. Załączniki.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

- Populacja: pacjenci w każdym wieku z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR;
- Interwencja: rytuksymab;
- Komparator: dowolny;
- Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (wykluczono laboratoryjne i farmakokinetyczne punkty końcowe);
- Typ badań: przeglądy systematyczne i niesystematyczne;
- Inne: opublikowane w języku angielskim lub polskim pełnotekstowe badania. Jednocześnie nie włączano abstraktów, plakatów konferencyjnych oraz pojedynczych opisów przypadków.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Izanne 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	Cel: ocena możliwości terapeutycznych u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu Przegląd niesystematyczny opisów przypadków w bazie PubMed (data odcięcia 1 maja 2017). Interwencja: farmakologiczne i nefarmakologiczne metody leczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu (w tym z przeciwciałami anti-NMDAR).	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczność terapii
Dutra 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Brak	Cel: ocena możliwości terapeutycznych u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu Przegląd niesystematyczny opisów przypadków. Interwencja: farmakologiczne i nefarmakologiczne metody leczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu (w tym z przeciwciałami anti-NMDAR).	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczność terapii
Remy 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Brak	Cel: ocena możliwości terapeutycznych u pacjentów pediatrycznych z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu Przegląd systematyczny opisów przypadków (n=48, w tym: 27 pojedynczych i 21 grupowych) w bazach PubMed, Scopus, EMBASE, Web of Science (data odcięcia 1 maja 2016).	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci pediatryczni z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR. N=373 średnia wieku 9,98 lat (zakres 3 mies. – 18 lat)	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczność terapii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Interwencja: farmakologiczne i nefarmakologiczne metody leczenia		
Yoshimura 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	Cel: ocena możliwości terapeutycznych u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu Przegląd systematyczny opisów przypadków (n=21) w bazie PubMed (publikacje do 2015). Interwencja: farmakologiczne metody leczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR. N=22 mediana wieku 30 lat (zakres 4 – 70 lat). Immunoterapia przypadku 17 była nieokreślona, stąd przedstawiono wyniki dla 21 pacjentów.	<ul style="list-style-type: none"> Ocena skuteczność terapii

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań RCT dot. skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu w wskazaniu zgodnym ze Zleceniem MZ.

Ograniczenia jakości badań:

- Izanne 2017 – pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR stanowili część badanych, przegląd niesystematyczny opisów przypadków. Brak informacji nt. liczby przypadków włączonych do przeglądu.
- Dutra 2017 – pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR stanowili część badanych, przegląd niesystematyczny opisów przypadków. Brak informacji nt. liczby przypadków włączonych do przeglądu oraz rodzajów przeszukiwanych baz.
- Remy 2017, Yoshimura 2017 – przeglądy systematyczne opisów przypadków. W przeglądzie Yoshimura 2017 brak przedstawienia wyników odrębnie dla rytuksymabu (wyniki podano łącznie dla rytuksymabu i terapii współistniejących).

6.3 Wyniki

6.3.1. Badania wtórne

6.3.1.1. Analiza skuteczności

Izanne 2017

Do przeglądu włączono pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR. Pacjenci ci mieli następujące objawy: napady padaczkowe, zaburzenie ruchu, dysfunkcja autonomiczna, śpiączka. Wiek pacjentów 0,6-85 (mediana: 21) lat; 80% stanowiły kobiety.

W wyniku zastosowanej terapii u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR, stan zdrowia poprawił się w ciągu 4 tygodni (53% pacjentów) i po 24 miesiącach (80% pacjentów).

Leczenie pierwszego rzutu polegało na usunięciu guza (jeśli występuje), podawaniu steroidów, dożylnym podawaniu immunoglobulin oraz przeprowadzeniu zabiegu plazmaferezy. Do 40% pacjentów nie reagowało na pierwszą linię leczenia.

Leczenie drugiego rzutu polegało na podaniu rytuksymabu lub cyklofosfamidu (monoterapia lub w połączeniu). U około 80% pacjentów, którzy nie poddali się leczeniu pierwszego rzutu, osiągnięto dobre wyniki po 24 miesiącach stosowania terapii drugiego rzutu.

Pomimo poprawy ostrego epizodu choroby, u pacjentów mogą wystąpić uporczywe deficyty pamięci i funkcji wykonawczych oraz zaburzenie zachowania. Nawroty choroby mogą wystąpić u 12-20% pacjentów, natomiast śmiertelność jest na poziomie 7%.

Dutra 2017

U pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu stosowano różne metody leczenia, w tym kortykosteroidy, immunoglobulina podawana dożylnie, wymiana osocza, rytuksymab i cyklofosfamid. Dane dotyczące leczenia, odpowiedzi na leczenie i prognozy są w większości dostępne dla pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR.

Dowody sugerują, że wczesna immunoterapia poprawia wyniki leczenia, dlatego nie należy opóźniać leczenia. Pacjenci powinni otrzymać 1g dożylnie metylprednizolonu przez 3-5 dni i 0,4g/kg/dzień dożylnie immunoglobuliny przez 5 dni lub metylprednizolon i plazmaferezę. Jeśli wykryty guz jest powiązany z chorobą, postępowanie onkologiczne (chemioterapia lub resekcja guza) jest ważna dla uzyskania poprawy.

Pacjenci, u których po 10-14 dniach nie widać poprawy, powinni otrzymywać terapie drugiego rzutu, takie jak rytuksymab lub cyklofosfamid (w monoterapii lub terapii skojarzonej).

Rytuksymab (375 mg / m²) powinno podawać się raz w tygodniu przez cztery tygodnie, a cyklofosfamid (750 mg/ m²) przez sześć miesięcy u pacjentów w wieku powyżej 16 lat. Młodszy pacjenci powinni otrzymywać rytuksymab w monoterapii.

Zastosowanie wczesnego leczenia było związane z lepszym rokowaniem i z brakiem wymogu przyjęcia na oddział intensywnej terapii. Odpowiedź na leczenie i częstość nawrót różnią się w zależności od stadium choroby. U połowy pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR zastosowanie początkowej immunoterapii nie przyniosło oczekiwanego efektu i wymagane było leczenia drugiego rzutu (z nawrotami występującymi w 12% przypadków).

Remy 2017

W przypadku leczenia pierwszego rzutu 335 (89,8%) dzieci otrzymywało kortykosteroidy w dużych dawkach, 296 otrzymało dożylnie immunoglobuliny (IVIG) (79,3%), a 116 (31%) zostało poddane zabiegowi plazmaferezy. Pięciu pacjentów otrzymało terapię elektrowstrząsową (ECT), a 14 dzieci wymagało zastosowania mechanicznej wentylacji. U 187 dzieci (50,1%) uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, podczas gdy 174 pacjentów (46,7%) miało częściowy nawrót z poważnymi nawrotami po rocznej obserwacji. Dwanaścioro dzieci (3,2%) zmarło w wyniku choroby.

Terapie drugiego rzutu obejmowały zastosowanie rytuksymabu (n=87, 23,3%) i cyklofosfamidu (n=62, 16,6%).

W 15 raportach (19 pacjentów) definiowano czas potrzebny do zastosowania terapii II rzutu, po niepowodzeniu terapii I rzutu. Średnia długość czasu od zastosowanego I do II rzutu terapii wyniosła 11,4 dni (SD ± 15,6). W tej grupie przypadków, tj. 15 raportów (n = 19 pacjentów), czas do całkowitego ustąpienia objawów wynosił 115,6 ± 86 dni (zakres, 21-279 dni, n = 15), u 4 pacjentów nie odnotowano całkowitego ustąpienia objawów.

Yoshimura 2017

Rodzaj zastosowanej immunoterapii u pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR, w kolejności malejącej pod względem częstotliwości podawania przedstawiał się następująco (n/N): steroidy 19/21; immunoglobulina dożylnie 9/21; plazmafereza 7/21; azatiopryna 4/21; rytuksymab 4/21; cyklofosfamid 3/21; inne 3/21.

Czternastu pacjentów (64%) w pełni wyzdrowiało, u 7 pacjentów (32%) uzyskano znaczną poprawę, jeden pacjent zmarł w wyniku sepsy. Czas od początkowej immunoterapii do klinicznej poprawy wahał się od 4 dni do 12 miesięcy (N = 14, średnio 15,4 tygodni; mediana 7,5 tygodnia). Spośród 19 pacjentów 16 pacjentów (85%) nie wykazywało typowych objawów zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR w 4 tygodniu po wystąpieniu objawów, 3 pacjentów wyzdrowiało w ciągu pierwszych 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia immunoterapią. Pozostałych 3 pacjentów nie można było ocenić z powodu niewystarczających informacji.

Na 22 przypadki w 4 podawano m.in. rytuksymab. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano znaczną lub bardzo znaczną poprawę stanu zdrowia pacjentów. Czas od początkowej immunoterapii do klinicznej poprawy wyniósł < 6 mies. (n=1) lub 6 mies. (n=1). W dwóch przypadkach brak danych nt. czasu od początkowej immunoterapii do klinicznej poprawy.

7. Bezpieczeństwo stosowania

W odnalezionych badaniach nie analizowano profilu bezpieczeństwa pacjentów.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL MabThera przedstawiono poniżej. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$.

Tabela 10. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej produkt leczniczy MabThera

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość występowania działań niepożądanych	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli
	Często	posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B1
Zaburzenia krwi i ładu chłonnego	Bardzo często	neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, + trombocytopenia
	Często	niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy
	Często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój
Zaburzenia oka	Często	zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	Często	zawał serca*, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności
	Często	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	świąd, wysypka, łysienie
	Często	pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	wzmoczone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy
	Często	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa
Badania diagnostyczne	Bardzo często	obniżony poziom IgG

*obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

URPL

Odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu na stronie URPL. Ostatni komunikat z 08.11.2013 r. dotyczył wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab). W komunikacie zawarto informację, że każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia lekiem MabThera powinien być poddany badaniu przesiewowemu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, a także, że pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem, a pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych

w kierunku zakażenia wirusem HBV (ale bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego) przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych. Pacjenci ci powinni być monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Komunikat z 05.08.2011 r. dotyczył reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Zawarto w nim informację, że od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS u chorych, którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu. W związku z tym na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu dożylnego produktu MabThera, pacjenta należy poddać premedykacji 100 mg metyloprednizolonu. Przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze zastosować premedykację lekiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym (np. paracetamol) oraz lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminę). Należy także ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości czy reakcji na wlew dożylny należy natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu oraz włączyć odpowiednie leczenie.

Źródło: <http://urpl.gov.pl/pl> [dostęp w dniu 24.08.2018].

FDA

Odnaleziono komunikat z 25.09.2013 r. ws. nowych zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B przy stosowaniu leków hamujących układ immunologiczny i przeciwnowotworowych, w tym rytuksymabu. FDA zatwierdziła w tzw. Boxed Warning informację o ryzyku reaktywacji wirusa oraz konieczność zawarcia dodatkowych zaleceń dotyczących badań przesiewowych, monitorowania i postępowania z pacjentami przyjmującymi rytuksymab.

Źródło: <https://www.fda.gov/> [dostęp w dniu 24.08.2018].

WHO

W bazie VigiBase najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (19 420), infekcje i zakażenia (13 541), zaburzenia krwi i układu chłonnego (10 199) zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (10 105) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (8802).

Źródło: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/> [dostęp w dniu 24.08.2018].

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Tabela 11. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii ekspertów

Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz , Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
Biorąc pod uwagę, że jest to metoda leczenia wymieniana w jednym z podstawowych podręczników Neurologii (Merrit Neurologia, wydanie XIII, tom I s. 694), Merrit korzyści zdrowotne bez wątplenia przewyższają ryzyko stosowania Rituximabu.
Prof. dr hab. Alina Kułakowska , Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii
Korzyści zdecydowanie przewyższają nad ryzykiem – opinia własna na podstawie cytowanego piśmiennictwa i charakterystyki produktu leczniczego MabThera.
Dr hab. n. med. prof. nadzw. Iwona Kurkowska-Jastrzębska , Kierownik II Kliniki Neurologicznej Instytut Psychiatrii i Neurologii
Brak dostępnych źródeł. Z opisów serii przypadków nie opisywano ciężkich powikłań po stosowaniu rytuksymabu.

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r. produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest refundowany w ramach programów lekowych:

- „Leczenie Chłoniaków Złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)”, załącznik B.12.;
- „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, załącznik B.33.;
- „Leczenie Aktywnej Postaci Ziarniniakowatości Z Zapaleniem Naczyń (GPA) lub Mikroskopowego Zapalenia Naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8)”, załącznik B.75.;
- „Leczenie Rytuksymabem Ciężkiej Pęcherzycy Opornej na Immunosupresję (ICD-10 L 10)”, załącznik B.91.

oraz w ramach katalogu C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) – załącznik C.51. Lek wydawany jest pacjentom bezpłatnie.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego MabThera (rytuksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.po 50 ml) wg Obwieszczenia MZ wynosi 6 418,15 PLN. Cena hurtowa brutto produktu leczniczego MabThera (rytuksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol.po 10 ml) wg Obwieszczenia MZ wynosi 2 567,26 PLN. Cena za 1 mg substancji czynnej jest jednakowa dla ww. preparatów i wynosi: 12,84 PLN. Cena hurtowa brutto preparatów równa się ich wysokości limitu finansowania.

Wg Komunikatu DGL* o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - kwiecień 2018 r.*, który posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację rytuksymabu, średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego 1 mg substancji czynnej wyniósł 9.54 PLN.

*http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl_7185.html [dostęp 17.08.2018 r.]

Na stronie EMA** (European Medicines Agency) odnaleziono informację, iż obok produktu leczniczego MabThera zarejestrowanych jest sześć preparatów, których substancją czynną jest rytuksymab (tj. Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo, Truxima wszystkie zarejestrowane w 2017 r.). Nie odnaleziono informacji na temat cen ww. leków. W przypadku wpisania na listę leków refundowanych biopodobnych produktów leczniczych zawierających rytuksymab, to zgodnie z art.13. ust. 2 Ustawy Refundacyjnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) ich urzędowa cena zbytu byłaby odpowiednio niższa od ceny preparatu MabThera.

**http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Rituximab&keywordSearch=Submit&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics [dostęp 17.08.2018 r.]

Selekcji komparatorów dokonano na podstawie odszukanych prac, w których omówiono możliwe opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR. Jako komparator wybrano cyklofosfamid, jest on wskazywany, jako jedna z opcji leczenia drugiego rzutu w pracach, w których omówiono możliwe opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu omawianej jednostki chorobowej. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 11. „Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”.

Ze względu na fakt, iż, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” założono, iż wskazanie ze zlecenia MZ dotyczy II linii leczenia pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR, tj. pominięto oszacowanie kosztów leków stosowanych w I linii terapii – refundowanych ze środków publicznych immunoglobulin.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na dzień 01.07.2018 r. brak jest leków refundowanych w omawianym wskazaniu tj. po niepowodzeniu terapii immunoglobulinami.

Oszacowania kosztu rytuksymabu oraz cyklofosfamidu wykonano na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ z 26 czerwca 2018 r, Komunikatu DGL za styczeń - kwiecień 2018 r. oraz prac, w których wskazano sposób dawkowania leków (Dutra 2017, Remy 2017, Mann 2014).

Przedstawiony w Zleceniu MZ 4-tygodniowy koszt wnioskowanej terapii dotyczy 4 fiolek o mocy 500 mg, natomiast z Zleceniu wskazano, że całkowita dawka leku wynosi 600 mg, przy dawkowaniu 375 mg/m². Na tej podstawie założono, iż powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,6 m². Należy zauważyć, iż dawka leku wskazana w Zleceniu MZ jest większa od mocy preparatu tj. 500 mg na fiolkę wskazanej w Zleceniu MZ.

Koszt cyklofosfamidu oszacowano na podstawie jego postaci do podawania parenteralnego. Wysokość limitu finansowania produktu leczniczego Endoxan (cyklofosfamid, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.po 75 ml) wg Obwieszczenia MZ wynosi 57,71 PLN. Wysokość limitu finansowania produktu leczniczego Endoxan (proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg 1 fiol.po 10 ml) wg Obwieszczenia MZ wynosi 11,54 PLN. Wysokość limitu finansowania dla 1 mg substancji czynnej jest jednakowy dla ww. preparatów i wynosi: 0,06 PLN.

Wg Komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - kwiecień 2018 r., który posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację cyklofosfamidu, średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego mg substancji czynnej wynosi 0,06 PLN, tym samym koszt 1 mg cyklofosfamidu oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ i Komunikatu DGL jest jednakowy.

Biorąc pod uwagę, iż rytuksymab, może być stosowany w skojarzeniu z wybranym komparatorem, właściwym kosztem inkrementalnym jest wtedy koszt rytuksymabu.

W pracach Dutra 2017, Remy 2017 (dot. populacji pediatrycznej), Mann 2014 wskazano, że rytuksymab powinien być stosowany w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała raz w tygodniu, przez 4 tygodnie, natomiast cyklofosfamid powinien być stosowany w dawce 750 mg/m² powierzchni ciała raz w miesiącu przez okres do 6 miesięcy. W publikacji Dutra 2017 zalecono, aby cyklofosfamid podawać wyłącznie pacjentom powyżej 16 r.ż. do czasu uzyskiwania istotnej korzyści klinicznej, u młodszych pacjentów rytuksymab powinien być stosowany w monoterapii.

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków (należy mieć na uwadze, iż brak jest dowodów na równorzędność przedstawionych terapii oraz ograniczenia dot. wyboru komparatora, przedstawione w rozdziale 11.). Nie wzięto pod uwagę m.in.: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz zgonu pacjenta podczas terapii. Założono także, iż podczas przygotowania leków nie będzie dochodziło do strat związanych z odmierzaniem dokładnej dawki leku dla pacjenta. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Dane kosztowe technologii wnioskowanej oraz alternatywnej

Parametr	MabThera			Endoxan
Substancja czynna	Rytuksymab			Cyklofosfamid
Założenia		Dawkowanie: 375 mg/m ² powierzchni ciała raz w tygodniu, przez 4 tygodnie [Remy 2017]; pc. = 1,6 m ²		Dawkowanie: 750 mg/m ² powierzchni ciała raz w miesiącu przez okres do 6 miesięcy [Remy 2017]; pc. = 1,6 m ²
Źródło	Zlecenie MZ* (wartość brutto)	Obwieszczenie MZ** (WLF)	Komunikat DGL [^]	Obwieszczenie MZ** (WLF) / DGL [^]
Oszacowany koszt jednego podania [PLN]		7 704,00	5 724,00	72,00
Koszt terapii [PLN]		30 816,00	22 896,00	432,00

WLF – wysokość limitu finansowania.

**Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r.;

[^]Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - kwiecień 2018 r.;

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wg opinii eksperta klinicznego (Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii), populacja docelowa (zgodna z wnioskowaną) mogłaby liczyć ok. 18-36 chorych rocznie.

Wg opinii eksperta klinicznego (Prof. dr hab. Alina Kułakowska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii i Dr hab. n. med. prof. nadzw. Iwona Kurkowska-Jastrzębska, Kierownik II Kliniki Neurologicznej Instytut Psychiatrii i Neurologii), populacja docelowa (zgodna z wnioskowaną) mogłaby liczyć ok. 20 chorych rocznie.

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie Aneksu do analiz weryfikacyjnych „Immunoglobulina w chorobach neurologicznych” – Nr: AOTM-RK-4351-7-11/2014[^]. Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono koszty leków oszacowane w rozdziale nr 9 „Konkurencyjność cenowa”. Nie brano pod uwagę możliwości przerwania leczenia oraz zgonu pacjentki podczas terapii. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego rocznego kosztu oraz wielkości populacji.

[^]http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/229/AWA/229_AWA_4351_8_10_Aneks_do_raportow_immunoglobuliny.pdf
[dostęp: 17.08.2018 r.]

Tabela 13. Wpływ na wydatki NFZ – wielkość populacji (w skali roku):

Parametr	Wartość		Źródło
	Liczebność populacji	Wariant podstawowy	
Wariant minimalny		10	
Wariant maksymalny		40	

Ograniczeniem przedstawionych danych odnośnie liczebności populacji jest fakt, iż dotyczą one leczenia immunoglobulinami tj. leków stosowanych w pierwszej linii leczenia, tym samym rzeczywista populacja we wnioskowanym wskazaniu jest mniejsza. Przyjęta wielkość populacji jest zgodna z oszacowaniami ekspertów klinicznych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wpływ na wydatki NFZ – wyniki (w skali roku):

Parametr	Wartość			
	Rytuksymab			Cyklofosfamid
Substancja czynna	Zlecenie MZ (wartość brutto)	Obwieszczenie MZ* (WLF)	Komunikat DGL**	Obwieszczenie MZ* (WLF) / DGL**
Źródło				
Koszt pojedynczej terapii [PLN]	██████████	30 816,00	22 896,00	432,00
Wariant podstawowy [tys. PLN]	██████	924,5	686,9	13,0
Wariant minimalny [tys. PLN]	██████	308,2	229,0	4,3
Wariant maksymalny [tys. PLN]	██████	1232,6	915,8	17,3

WLF – wysokość limitu finansowania.

*Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r.;

**Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - kwiecień 2018 r.;

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia rytuksymabem wyniesie w wariantcie podstawowym (w skali roku):

- ██████████ (CHB na podstawie Zlecenia MZ); 924,5 tys. PLN (na podstawie WLF Obwieszczenia MZ) oraz 686,9 tys. PLN (na podstawie Komunikatu DGL);
- natomiast koszt terapii cyklofosfamidem wyniesie 13,0 tys. PLN (na podstawie Komunikatu DGL oraz Obwieszczenia MZ).

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji: rituximab i jednostki chorobowej: Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.08.2018 r. Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej towarzystw naukowych dotyczących leczenia omawianej jednostki chorobowej.

W toku przeprowadzania przeglądu systematycznego odnaleziono szereg prac, w których omówiono możliwe opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR. W większości odnalezionych prac wskazuje się, iż:

- w pierwszej linii leczenia stosuje się: wysokie dawki kortykosteroidów, dożylny preparat immunoglobulin (IVIG), wymianę osocza (plazmafereza, PLEX);
- w drugiej linii leczenia stosuje się: rituksymab, cyklofosfamid oraz terapię skojarzoną rituksymabem i cyklofosfamidem;

zarówno w populacji osób dorosłych, jak i pediatrycznej [Bartolini 2017, Dutra 2017, Hallowell 2017, Remy 2017, EBSCO 2016, Graus 2016, Kahn 2016, Barry 2015, Mann 2014].

W pracach Dutra 2017, Remy 2017 (dot. populacji pediatrycznej), Mann 2014 wskazano, że rituksymab powinien być stosowany w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała raz w tygodniu, przez 4 tygodnie, natomiast cyklofosfamid powinien być stosowany w dawce 750 mg/m² powierzchni ciała raz w miesiącu przez okres do 6 miesięcy. W publikacji Dutra 2017 zalecono, aby cyklofosfamid podawać wyłącznie pacjentom powyżej 16 r.ż. do czasu uzyskiwania istotnej korzyści klinicznej, u młodszych pacjentów rituksymab powinien być stosowany w monoterapii.

Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 399 ekspertów z całego świata dotyczącej leczenia autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR, przedstawionej w publikacji Bartolini 2017, pokazują, że większość ankietowanych wskazało używanie kortykosteroidów i/lub immunoglobulin w pierwszej linii leczenia oraz monoterapię rituksymabem w drugiej linii leczenia. Szczegółowe schematy leczenia przedstawiono poniżej [odsetek respondentów, którzy wskazali dany schemat leczenia]:

- Pierwsza linia leczenia:
 - wysokie dawki kortykosteroidów i/lub immunoglobuliny (IVIG) [65%];
 - PLEX ± Wysokie dawki kortykosteroidów ± immunoglobuliny (IVIG) [25%];
 - rituksymab ± PLEX ± Wysokie dawki kortykosteroidów ± immunoglobuliny (IVIG) [10%].
- Druga linia leczenia:
 - rituksymab [56%];
 - cyklofosfamid [2%];
 - rituksymab + cyklofosfamid [15%];
 - jeden ze schematów stosowany w pierwszej linii [15%];
 - antymetabolity (azatiopryna, mykofenolan) [10%].
- Odstęp pomiędzy pierwszą a drugą linią leczenia:

- 2 tygodnie lub mniej [81%];
- 3 lub 4 tygodnie [19%].

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Jako komparator wybrano cyklofosfamid, jest on wskazywany, jako jedna z opcji leczenia drugiego rzutu w pracach, w których omówiono możliwe opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR. Należy jednak podkreślić, że autorzy prac wskazują na możliwość stosowania cyklofosfamidu w skojarzeniu z rytuksymabem, w publikacji Dutra 2017 zalecono, aby cyklofosfamid podawać wyłącznie pacjentom powyżej 16 r.ż., w ankiecie przeprowadzonej wśród 399 ekspertów z całego świata, 2% respondentów wskazało na stosowanie cyklofosfamidu w monoterapii w II linii leczenia [Bartolini 2017].

12. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 15. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Najtańsze technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	Technologia najskuteczniejsza	Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego	Rokowania pacjentów	Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Kortykosteroidy</p>	<p>Nie można określić terapii najskuteczniejszej, gdyż reakcja na leczenie jest różna u różnych chorych.</p> <p>Należy również pamiętać, że autoimmunologiczne zapalenia mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR może być zespołem paranowotworowym i nieparanowotworowym. Jeżeli jest to zespół paranowotworowy to przede wszystkim należy zdiagnozować nowotwór i podjąć próbę jego leczenia, co w wielu przypadkach jest najskuteczniejszą metodą terapii.</p>	<p>Obowiązujące zasady postępowania wskazują, że pierwszym rodzajem leczenia są kortykosteroidy. Jeżeli występują przeciwwskazania do kortykosteroidów, lub po ich zastosowaniu występują objawy niepożądane stosowane są dożylnie wlewy ludzkich immunoglobulin (IVIg) obowiązujące zasady Programie Lekowym leczenia dożylnymi wlewami immunoglobulin. Czasami stosowana jest również plazmafereza. Przy braku pozytywnego efektu tych metod terapii jest podstawą do włączenia swoistej immunosupresji z użyciem rituximabu lub nieswoistej immunosupresji za pomocą mykofenolenu lub cyklofosfamidu</p>	<p>Brak skutecznego leczenia powoduje narastanie zmian w przyśrodkowych częściach płata skroniowego co jest przyczyną występowania padaczki lekoopornej oraz zaburzenia funkcji poznawczych</p>	<p>Padaczka oraz postępujące otępienie</p>
<p>Prof. dr hab. Alina Kułakowska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p>	<p>Podanie glikokortykosteroidów</p>	<p>Terapię zazwyczaj zaczyna się od plazmaferezy połączonej ze sterydoterapią lub podaniem immunoglobulin, a niekiedy w praktyce u danego chorego stosuje się wszystkie 3 metody w różnych kombinacjach, Skuteczność leków</p>	<p>Brak jest takich wytycznych. Publikacje naukowe dotyczące tego tematu, doświadczenia własne i informacje wymieniane z polskimi neurologami</p>	<p>W przypadku właściwego leczenia rokowanie jest dobre, łącznie z całkowitym wyleczeniem bez żadnych następstw choroby. Ważne jest jak najszybsze</p>	<p>Choroba może prowadzić do zgonu lub znacznej niepełnosprawności psychoruchowej. Zwykle zaczyna się zaburzeniami natury psychicznej (zaburzenia zachowania, pamięci, orientacji). Następnie</p>

Ekspert	Najtańsze technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	Technologia najskuteczniejsza	Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego	Rokowania pacjentów	Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby
		<p>pierwszego wyboru jest oceniana na ok. 50%.</p> <p>Za leki II wyboru, stosowane w przypadku nieskuteczności leków I wyboru, a więc traktowane jako skuteczniejsze, uważa się cytostatyki (np. cyklofosfamid) i rituximab. Biorąc pod uwagę skuteczność i potencjalne działania niepożądane za najkorzystniejszą metodę, w przypadku nieskuteczności leków I wyboru, uważa się podanie rituximabu.</p>	<p>wskazują na postępowanie terapeutyczne w/w w punktach 3-5.</p>	<p>włączenie leczenia. Po 24 miesiącach w przypadku zastosowania leczenia ponad 80% pacjentów wykazuje tylko minimalną niesprawność (0-2 punktów w skali Rankina).</p> <p>Jeżeli choroba jest nieleczone 75% pacjentów wymaga leczenia w oddziale Intensywnej terapii - choroba może zakończyć się zgonem.</p>	<p>dołączają się napady padaczkowe i zaburzenia ruchowe typu pozapiramidowego, a w przypadku braku właściwego leczenia śpiączka i zaburzenia autonomiczne, w tym niewydolność oddechowa.</p>
<p>Dr hab. n. med. prof. nadzw. Iwona Kurkowska-Jastrzębska, Kierownik II Kliniki Neurologicznej Instytut Psychiatrii i Neurologii</p>	<p>Steroidy MP - 1g codziennie przez 5-7 dni iv nie są jednak wystarczająco skuteczne.</p>	<p>Plazmaferezy i immunoglobuliny - większość chorych wystarczy wdrożenie plazmaferez i immunoglobulin ewentualnie przedłużanie terapii.</p> <p>Cyklofosfamid - w braku poprawy</p>	<p>Nie ma wytycznych. Choroba rzadka - nie będzie w najbliższym czasie badań skutkujących dużą siłą dowodów. Leczenie opiera się na razie na rekomendacjach wiodących ośrodków na świecie np.</p> <p>Josep Dalmau, Department of Neurology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia.</p> <p>MJ Titulaer, Department of Neurology, Erasmus University Medical Center-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands.</p>	<p>Przy szybkim wdrożeniu leczenia i prawidłowym - całkowite wyzdrowienie do 80% chorych.</p> <p>Opóźnienie leczenia powoduje nawroty, brak całkowitej remisji, która najczęściej powoduje utrwalone zaburzenia kognitywne i psychiczne, rzadziej padaczkę lub najrzadziej zaburzenia ruchowe (niedowładność itp.).</p>	<p>Należy zaznaczyć, że choroba w czasie jej trwania prowadzi do całkowitej zależności pacjenta od osób innych - wymaga całkowitej opieki, ze względu na zaburzenia świadomości, zaburzenia łękowe, zaburzenia mowy (najczęściej mutyzm). Chorzy mogą przedstawiać stan podobny do katatonii, lub ostrej psychozy, mogą być niespokojni i całkowicie bez kontaktu z otoczeniem, mogą wymagać unieruchomienia, żywienia przez zgłębnik dożołądkowy, czasami dochodzi do rozwoju zaburzeń oddechania wymagającego leczenia w warunkach OIOM. Choroba powoduje całkowite wyłączenie pacjenta z dotychczasowego życia od tygodni do wielu miesięcy.</p> <p>W przebiegu zapalenia mózgu w p-ciałami anty-NMDA dochodzi do nawrotów choroby</p>

Ekspert	Najtańsze technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	Technologia najskuteczniejsza	Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego	Rokowania pacjentów	Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby
					<i>u około 10-20% chorych. Im szybsze leczenie i im intensywniejsze tym mniejsze ryzyko nawrotu.</i>

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

- Barry 2015** Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull.* 2015 Feb;39(1):19-23. doi: 10.1192/pb.bp.113.045518. Review. PubMed PMID: 26191419; PubMed Central PMCID: PMC4495821.
- Bartolini 2017** Bartolini L, Muscal E. Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey. *J Neurol.* 2017 Apr;264(4):647-653. doi: 10.1007/s00415-017-8407-1. Epub 2017 Feb 2. PubMed PMID: 28154970.
- Dutra 2017** Livia Almeida Dutra, Fabiano Abrantes, Fabio Fieni Toso, José Luiz Pedroso, Orlando Graziani Povoas Barsottini, Romana Hofberger. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170176>.
- EBSCO 2016** DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 910807, Anti-NMDA-receptor encephalitis; [updated 2016 Sep 01, cited place cited date here]; [about 9 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=910807> [data dostępu 17.08.2018 r.]
- Graus 2016** Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20. Review.
- Hallowell 2017** Hallowell S, Tebedge E, Oates M, Hand E. Rituximab for Treatment of Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Pediatric Patient. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017 Mar-Apr;22(2):118-123. doi: 10.5863/1551-6776-22.2.118. PubMed PMID: 28469537; PubMed Central PMCID: PMC5410860.
- Izanne 2017** Roos Izanne, Bhigjee Ahmed Iqbal. Autoimmune encephalitis: a missed diagnostic and therapeutic opportunity. *African Journal of Neurological Sciences* 2017; 36(2).
- Kahn 2016** Kahn I, Helman G, Vanderver A, Wells E. Anti- N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis. *J Child Neurol.* 2017 Feb;32(2):243-245. doi: 10.1177/0883073816675557. Epub 2016 Nov 22. PubMed PMID: 27872179.
- Mann 2014** Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag.* 2014 Jul 1;10:517-25. doi: 10.2147/TCRM.S61967. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 25061311; PubMed Central PMCID: PMC4085332.
- Remy 2017** Remy KE et. al. Pediatric Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review with Pooled Analysis and Critical Care Emphasis. *Frontiers in Pediatrics* 2017: 5.
- Yoshimura 2017** Yoshimura B., Takaki M. Anti-NMDA receptor antibody positivity and presentations without seizure, involuntary movement, hypoventilation, or tumor: A systematic review of the literature. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2017, 29 (3): 267-274.

Pozostałe publikacje

- ChPL MabThera** Charakterystyka Produktu leczniczego MabThera
- Komunikat DGL** Komunikat DGL z 26.07.2018 r. o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za kwiecień 2018 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7185.html> [dostęp 17.08.2018 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r.;
- Rowland 2005** Rowland L.P. *Neurologia Merritta*, tłum. Kwieciński H., Kamińska A.M. Elsavier Urban & Partner, Wrocław 2005
- Szczekliak 2016** Gajewski P, Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2016.
- Wójtowicz 2017** Wójtowicz R i in. Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA – przegląd aktualnego stanu wiedzy w oparciu o przypadek kliniczny. *Aktualn Neurol* 2017, 17 (1), p. 49–54.

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Search (((((Rituximab[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract]))) OR "Rituximab"[Mesh]) AND (("Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis"[Mesh] OR ((Anti-NMDAR Encephalitis[Title/Abstract] OR Anti NMDAR Encephalitis[Title/Abstract] OR Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis[Title/Abstract])))	76
#8	Search (((Rituximab[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract]))) OR "Rituximab"[Mesh]	19725
#7	Search (Rituximab[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract])	17575
#6	Search "Rituximab"[Mesh]	11898
#4	Search ("Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis"[Mesh] OR ((Anti-NMDAR Encephalitis[Title/Abstract] OR Anti NMDAR Encephalitis[Title/Abstract] OR Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis[Title/Abstract]))	823
#3	Search (Anti-NMDAR Encephalitis[Title/Abstract] OR Anti NMDAR Encephalitis[Title/Abstract] OR Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis[Title/Abstract])	585
#2	Search "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis"[Mesh]	570

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp anti n methyl d aspartate receptor encephalitis/	1033
2	(Anti-NMDAR Encephalitis or Anti NMDAR Encephalitis or Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis).ab,kw,ti.	834
3	1 or 2	1351
4	exp rituximab/	61178
5	(Rituximab or Mabthera or Rituxan).ab,kw,ti.	36029
6	4 or 5	62951
7	3 and 6	301

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis"[Mesh]	1
2	(Anti-NMDAR Encephalitis or Anti NMDAR Encephalitis or Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis).ab,kw,ti.	13
3	1 or 2	13
4	"rituximab" [Mesh]	900
5	(Rituximab or Mabthera or Rituxan).ab,kw,ti.	3381
6	4 or 5	3381
7	3 and 6	3

14.2. Diagram selekcji badań

