



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mabthera (rytuksymab)

we wskazaniu:

nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3)
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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

Nr: OT.422.34.2018

Data ukończenia: 29 sierpnia 2018

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 2018 r. poz. 1330 z późn. zw.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADR	Działania niepożądane (z ang. Adverse Drug Reaction)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EBA	Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (łac. epidermolysis bullosa acqquista)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IGIV	Immunoglobulina dożylna
i.v.	Dożylnie (łac. intra vene)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
msc	miesiąc
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin Lymphoma)
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa
PML	postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy)
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report)
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
R.ż.	Rok życia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy 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 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. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. W sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	7
4. Problem decyzyjny	8
4.1. Problem zdrowotny.....	8
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.....	12
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	13
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	13
6.2.2. Ograniczenia	13
6.3. Wyniki.....	13
6.3.1. Badania pierwotne	13
6.2.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej	13
7. Bezpieczeństwo stosowania	14
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	15
9. Konkurencyjność cenowa	15
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	16
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	17
12. Piśmiennictwo	19
13. Załączniki.....	20
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	20
13.2. Diagram selekcji badań	21
13.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu.....	21
13.4. Dowody naukowe o niższej jakości - wykaz publikacji.....	21

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

06.08.2018 r., PLD.46434.2947.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy: Mabthera, *rytuksymab*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50ml,
 - Wnioskowane wskazanie: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
-

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 (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), 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: XXXXXXXXXX

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Mabthera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50ml,

we wskazaniu nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 03 sierpnia 2018 r., znak: PLD.46434.2947.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 06.08.2018 r.) na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50ml, we wskazaniu nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10: L12.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Problem zdrowotny

Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka, to choroba zbliżona do pemfigoidu. W przebiegu tej choroby zmiany umiejscawiają się głównie w okolicach narażonych na urazy mechaniczne i ustępują z pozostawieniem blizn i prosaków. W przeciwieństwie do pemfigoidu, może występować u dzieci. Może towarzyszyć chłoniakom, szpiczakowi, chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz różnym schorzeniom układowym.

Alternatywne technologie medyczne

Choroba jest przewlekła, leczenie jest trudne i zależy od jej ciężkości. Uszkodzenia błon śluzowych (okolice jamy ustnej, oczu) wymagają odpowiedniej pielęgnacji. Należy zadbać o edukację pacjenta w tym aspekcie. Wczesne rozpoznanie objawów przez pacjentów mogą wskazywać na pogorszenie choroby. Dopóki choroba jest w remisji, należy unikać agresywnych działań, które mogą prowadzić do jej zaostrzenia (endoskopowa dylatacja w przypadku zwężenia przełyku, chirurgia oka). Ograniczona choroba może być leczona dokładnym zaopatrzeniem ran, środkami odkażającymi i miejscowymi kortykosteroidami. W przypadku łagodnych form EBA stosuje się miejscowe leczenie kortykosteroidami, kolchiciną, dapsonen i sulfasalazyną. Ciężkie postaci są poddawane działaniu cyklosporyny, dożyłnej immunoglobuliny, rytuksymabu lub ewentualnie pozaustrojowej fotoferezy.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

Odnaleziono i opisano jedynie publikacje opisujące studia i serie przypadków.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z ChPL Mabthera do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza),
- infekcje,
- zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Wpływ na budżet płatnika

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej 10 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego przy 3 cyklach leczenia będą wynosić [REDAKTOWANE] netto o i odpowiednio po doliczeniu 8% VAT [REDAKTOWANE] brutto.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 03.08.2018 r., znak PLD.46434.2947.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 06.08.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Mabthera, *rytuksymab*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50ml, we wskazaniu nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10: L12.3)

w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EBA), to choroba zbliżona do pemfigoidu. W przebiegu tej choroby zmiany umiejscawiają się głównie w okolicach narażonych na urazy mechaniczne i ustępują z pozostawieniem blizn i prosaków. W przeciwieństwie do pemfigoidu, może występować u dzieci. Może towarzyszyć chłoniakom, szpiczakowi, chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz różnym schorzeniom układowym.

[Źródło: Jabłońska 2008]

Obraz kliniczny

Zmiany mają charakter pęcherzowy. Pęcherze są duże i dobrze napięte, powstają nadżerki, które goją się z pozostawieniem zanikowych blizn i prosaków. Pęcherze umiejscowione są najczęściej w okolicach narażonych na urazy mechaniczne, tj. ręce, łokcie, stopy kolana. Zajęte mogą być również błony śluzowe okolicy jamy ustnej. W dużej części przypadków występują współistniejące choroby tj. pierwotna amyloidozą, cukrzyca, chłoniaki, białaczka i inne. Przebieg jest przewlekły. Znamionom towarzyszy świąd. Chorzy są zazwyczaj w dobrym stanie ogólnym, niekiedy jednak ich stan jest ciężki a schorzenie postępuje prowadząc do śmierci.

[Źródło: Jabłońska 2008]

Według opinii eksperta, Pani prof. dr hab. Joanny Narbutt, do objawów i konsekwencji choroby najbardziej dotkliwych dla osoby cierpiącej EBA należą „rozległe nadżerki na skórze oraz błonach śluzowych, uniemożliwiający funkcjonowanie, pojęcie pracy zarobkowej; zagrożenie wtórną infekcją bakteryjną.”

Choroba może przechodzić z jednej odmiany w inną. We wczesnym okresie, zmiany są bardziej zapalne, później dominują urażalność skóry i bliznowacenie. Można wyróżnić kilka odmian EBA:

- odmiana mechanopęcherzowa,
- odmiana typu pemfigoidu pęcherzowego,
- odmiana typu pemfigoidu błon śluzowych,
- choroba Brunstinga-Perry'ego,
- odmiana dziecięca.

Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka jest związane z wieloma chorobami autoimmunologicznymi, obejmującymi zapalenie okrężnicy, układowy toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów i autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.

[Źródło: Burgdorf 2010]

Diagnostyka

EBA ustala się na podstawie:

- stwierdzenia zmiany pęcherzowych w miejscach narażonych na urazy mechaniczne,
- powstawiania blizn, zaników i prosaków,
- świądu i pieczenia,
- częstego zajmowania błon śluzowych,
- przewlekłego przebiegu,
- współistnienia (w części przypadków) różnego typu chorób układowych.

Badaniem rozstrzygającym jest badanie immunopatologiczne skóry i surowicy.

[Źródło: Burgdorf 2010]

Leczenie

Systemowe kortykosteroidy są stosowane zazwyczaj w odmianie mechanopęcherzowej. Jednak nawet wysokie dawki i stosowane dodatkowo leki pozwalające obniżyć dawkę steroidów rzadko powodują całkowitą kontrolę choroby. Istnieją inne możliwości leczenia i obejmujące:

- dapson (1,5 mg/ kg m. c. dziennie) z wit. E (600 IU),

- kolchicynę (1-2 mg dziennie),
- cyklosporynę (5-6- mg/kg dziennie),
- wysokie dawki dożylnych immunoglobulin (2g/kg przez 2,5 dni raz na miesiąc),
- rytuksymab (dożylnie 1g dwa razy w odstępach dwutygodniowych).

Żadna z tych terapii nie została potwierdzona kontrolowanymi badaniami. Ograniczona choroba może być leczona dokładnym zaopatrzeniem ran, środkami odkażającymi i miejscowymi kortykosteroidami.

[Źródło: Burgdorf 2010]

Epidemiologia

Nabyte pęcherzowe oddzielenie się naskórka występuje w Europie z częstością 0,2/1 mln rocznie. Choroba nie jest związana z płcią, ani z żadną grupą etniczną. Dotyczy zazwyczaj pacjentów pomiędzy 40 a 60 r. ż., ale może wystąpić w dzieciństwie oraz u osób starszych. Stwierdza się zależność z antygenem HLA DR2.

[Źródło: Burgdorf 2010]

Ekspert pani Prof. dr hab. Joanna Narbutt, pisze: „nie ma danych, [...] dotyczyłoby to kilku chorych na rok max. 10 pacjentów”.

Odmiana mechanopęcherzowa i typu pemfigoid, przebiegają przewlekłe i zwykle trudno poddają się leczeniu. Odmiana typu pemfigoidu pęcherzowego lepiej odpowiada na leczenie, a odmiana dziecięca często ulega samoograniczeniu.

[Źródło: Burgdorf 2010]

Rokowanie

Prof. dr hab. Joanna Narbutt opisuje: „EBA jest ciężką chorobą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzuje się powstawaniem pęcherzy na skórze i niekiedy błonach śluzowych. Brak podjęcia terapii skutkuje oddzieleniem się naskórka na dużych powierzchniach skóry i może grozić zgonem. W części przypadków pacjenci nie reagują na terapie standardowe, stąd w celu uzyskania efektu terapeutycznego wskazane jest dołączanie innych form leczenia. Wg doniesień piśmiennictwa dobre efekty przynosi wówczas m.in. stosowanie rytuksymabu.”

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 sporządzania roztworu do infuzji 500 mg/50 ml, 1 fiołka à 50 ml, EAN 5909990418824
Kod ATC*	L01XC02
Substancja czynna	rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
Dawkowanie	1g dożylnie co 2 tygodnie przez 1 miesiąc, następnie 1g dożylnie po 3 miesiącach.
Droga podania	Dożylnie.
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mabthera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji. 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 NHL z komórek B.</p> <p>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 złuszcany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. 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]

*WHO <https://www.whooc.no/atc/ddd/index/?code=L01XC02&showdescription=yes> [Data dostępu: 29.08.2018 r.]

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: EMEA/H/C/000165 (EU/1/98/067/002)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Mabthera stosuje się u pacjentów dorosłych we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chłoniaki nieziarnicze, • przewlekła białaczka limfocytowa, • reumatoidalne zapalenie stawów, • ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.
Status leku sierocego	TAK (leczenie w przebiegu transplantacji organów) *

Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</p> <p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków..</p> <p>Plan zarządzania ryzykiem (RMP)</p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wsze kich jego kolejnych aktualizacjach..</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków, • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. <p>Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty można złożyć w tym samym czasie.</p> <p>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów:</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny musi dostarczyć wszystkim lekarzom, którzy prawdopodobnie będą przepisywać produkt Mabthera, zestaw zawierający elementy wymienione poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • informacja o produkcie, • informacja dla Lekarza. Treść informacji: ścisły nadzór podczas podawania z natychmiastowym dostępem do pełnego sprzętu do resuscytacji; sprawdzenie przed podaniem produktu stanu pacjenta pod względem zakażeń, immunosupresji, wcześniejszego oraz aktualnego leczenia wpływającego na układ immunologiczny, ostatnich oraz planowanych szczepień; monitorowanie pacjentów pod względem zakażeń, szczególnie PML, w czasie leczenia produktem Mabthera oraz po jego zakończeniu; szczegółowe informacje dotyczące ryzyka wystąpienia PML; diagnozowanie w kierunku PML oraz podjęcia właściwych działań w celu zdiagnozowania PML; informowanie pacjentów o ryzyku wystąpienia zakażeń i PML, włączając objawy, których powinni być świadomi; konieczność zaopatrzenia pacjenta przed każdym wlewem w Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta, • informacja dla pacjenta. Treść informacji: szczegółowe informacje dotyczące ryzyka wystąpienia zakażeń i PML; informacja o oznakach i objawach wystąpienia zakażeń, w szczególności PML i natychmiastowe informowanie lekarza w przypadku pojawienia się jakiegokolwiek z tych objawów; • karta ostrzegawcza dla pacjenta otrzymującego lek Mabthera ze wskazań innych niż onkologiczne. Treść informacji: konieczność noszenia i okazywania karty wszystkim lekarzom prowadzącym leczenie; ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia zakażeń i PML, włączając objawy; kontakt z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów <p><u>Postać podskórna:</u></p> <p>Wszystkie osoby wchodzące w skład personelu medycznego, podające postać podskórną produktu leczniczego Mabthera otrzymają Materiały Edukacyjne (Przewodnik „Krok po kroku” oraz kartę porównawczą), w celu zminimalizowania ryzyka zastosowania leku niezgodnie z ChPL oraz błędnego podania.</p> <p>Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu</p> <p>Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przedłożenie Raportów z Badań Klinicznych BO22334 i BO25341 w tym raportów dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa w odniesieniu do BSA (jako parametru pomiaru zmiany ekspozycji) i do płci zgodnie ze schematem poniżej: Końcowy CSR BO22334^a (obie fazy): Q3/2018 Końcowy CSR BO25341^a (obie części): Q4/2018 <p>^a<i>W celu przedłożenia analizy pierwszorzędowych punktów końcowych (Trough non-inferiority) w części 2 i dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności z obu faz toczącego się badania).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przegląd danych dotyczących immunogenności z BO22334/SABRINA i BO25341/SAWYER będzie dokonywany na bieżąco. • Raport dotyczący immunogenności z obu części BO22334/SABRINA i z BO25341/SAWYER zostanie złożony zgodnie z planem odpowiednio do Q3/2018 i Q4/2018 w odpowiednich CSR.
---------------------------------------	--

[Źródło: ChPL Mabthera, zlecenie MZ]

* Komisja Europejska - Rejestr leków sierocych <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1869.htm> [Data dostępu: 29.08.2018 r.]

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

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 3. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dz. dermatologii i wenerologii	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		X
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	X	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		X
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	X	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		
Użyteczność stanu* (zgodnie z formularzem EQ5D)		0,716	0,925

* Użyteczność podano na podstawie publikacji Golicki 2010 w oparciu o odpowiedzi ekspertów.

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu Golicki 2010 respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 4. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dz. dermatologii i wenerologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	X
Uzasadnienie	EBA jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, po uzyskaniu remisji klinicznej może dojść do ponownego nawrotu choroby.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3) dokonano przeszukiwania w bazach Pubmed, Embase (Ovid) i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.08.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci chorujący na nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3)

Interwencja: Mabthera (rytuksymab)

Komparator: dowolny

Punkty końcowe: dowolny

Typ badań:

- skuteczność kliniczna: przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania kliniczne z grupą kontrolną;

- skuteczność praktyczna: przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

Inne: badania opublikowane w języku angielskim, pełnotekstowe publikacje.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia w związku z tym brak jest dowodów naukowych umożliwiających ocenę skuteczności rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Odnalezione publikacje stanowiły wyłącznie dowody naukowe o niższej jakości (studia i serie przypadków) - wykaz publikacji załączono w rozdziale 13. *Załączniki*. Poniżej zamieszczono podsumowanie wyników z tych badań.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Nie dotyczy

6.2.2. Ograniczenia

Nie dotyczy

6.3. Wyniki

6.3.1. Badania pierwotne

Nie dotyczy

6.2.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań opisujących skuteczność kliniczną.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 16 serii/opisów przypadków. Przebadano 34 osoby z rozpoznaniem nabytego pęcherzowego oddzielania się naskórka. Średni wiek pacjentów wyniósł 56,5 roku. Najstarszy miał lat 87, a najmłodszy 13. Na populację składało się 10 kobiet, 9 mężczyzn a u 17 pacjentów nie określono płci. U 27 osób rozpoznano klasyczną formę EBA, u 7 odmianę mechanopęcherzową, u 2 zapalną. Niespełnione kryteria EBA stwierdzono u jednej osoby. U jednego z pacjentów EBA wyewoluowało z pierwotnie stwierdzonego pemfigoidu. Przed podaniem rytuksymabu, u chorych stosowano m.in. kortykosteroidy, dapson, kolchicynę, cyklosporynę, metotreksat U 8 pacjentów, razem z rytuksymabem podawano leki immunosupresyjne (azatiopryna, mofentil mykofenolanu). Średni czas obserwacji w trakcie leczenia rytuksymabem wyniósł: 33,85 msc. Głównymi punktami końcowymi była: całkowita remisja, częściowa remisja, kontrola choroby, pomiar ilości limfocytów B (antygeny CD19 i CD20), remisja lub zauważalna poprawa.

Charakterystykę odnalezionych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka studium/serii przypadków.

Nazwa badania	Populacja (N - liczba pacjentów, rozpoznanie, wiek)	Dotychczasowe leczenie	Okres obserwacji	Punkty końcowe	Wyniki
Crichlow 2007	N=1, mechanopęcherzowa EBA, 57 lat	Pd, MMF, Cys, IVIG + Pd i MMF.	Rytuksymab + MMF 36 msc	PR	Częściowa poprawa
Iranzo 2014	N=2, EBA, śr. 48 lat	PD, Col, AZA n=3 IVIG n=5	144 msc i 78 msc	CR	Całkowita remisja
Kim 2011	N=1, mechanopęcherzowa EBA, 68 lat	Dp, Col, Pd, AZA, MTX	RTX + niskie dawki MTP + Col + Dp 10 msc	CR	Całkowita remisja
Kolesnik 2013	N=1, EBA, 71 lat	Pd	37 msc	CR	Całkowita remisja
Kubisch 2010	N=1, EBA, 71 lat	Dp, Col, Pd	10 msc	CR	Całkowita remisja

Lam 2013	N=1, EBA zapalne, 50 lat	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Lamberts 2018	N=5, EBA, b.d.	b.d. (zróżnicowane dawkowanie)	Śr. 30 msc	PR, CR, DC	DC: 50% PR: 40% CR: 20%
Li 2011	N= 1, podejrzenie EBA – niespełnione kryteria, 87 lat	Propionian klobetazolu, takrolimus, CS, MMF, PD, etanerecept, Cyl, CP	10 msc	Limfocyty B (ilość) - antygeny CD19 i CD20	Spadek ilości limfocytów B do wartości prawidłowych
McKinley 2012	N= 1, EBA, 13 lat	PD, Dp, IVIG,	9 msc	Limfocyty B (ilość) - antygeny CD19 i CD20	Spadek ilości limfocytów B do wartości prawidłowych
Meissner 2010	N=1, mechanopęcherzowa EBA, 50 lat	Col, MMF, Pd, AZA, IVIG	4 msc	RE	Remisja choroby
Neidermeier 2007	N=1, mechanopęcherzowa EBA, 67 lat	Dp, Col, Pd, AZA, Cys, MTX, MPD + CP (dawkowanie pulsacyjne)	12 msc	PR	Częściowa poprawa.
	N=1, zapalne EBA, 42 lata	Dp, Pd, MTX, Cys, MPD + CP (dawkowanie pulsacyjne), IVIG	8 msc	PR	Częściowa poprawa
Oktem 2016	N=1, EBA, 61 lat	CS, COL, AZA, Dp, ECP, IVIG	RTX + IVIG 25 msc	Limfocyty B (ilość) - antygeny CD19.	Spadek ilości limfocytów B do wartości prawidłowych
	N=1, EBA, 56 lat	CS, Dp, COL, ECP, AZA Cys	RTX + IVIG 26 msc		
	N=1, EBA, 31 lat	CS, Cys, Dp, COL, IVIG	RTX + IVIG 28 msc		
	N=1, EBA, 55 lat	CS, AZA, Dp, ECP	RTX + IVIG 24 msc		
	N=1, EBA, 50 lat	CS, Cys, COL, MMF	RTX + IVIG 10 msc		
Sadler 2007	N=1, EBA mechanopęcherzowa, 71 lat	Col, Pd, AZA, Cys, MMF, IVIG, daklizumab, plazmafereza	24 msc	CR	Całkowita remisja
Sacha 2009	N=1, EBA mechanopęcherzowa, 54 lata	Dp, Pd, AZA, MMF, MPD + CP (dawkowanie pulsacyjne, IVIG	12 msc	Zauważalna poprawa	Uzyskano zauważalną poprawę
Schmidt 2006	N=1, EBA mechanopęcherzowa, 46 lat	Dp, Col, Pd, AZA	12 msc	CR	Całkowita remisja
Wallefaber 2007	N=1, pierwotnie pemfygoid, z którego rozwinęła się mechanopęcherzowa EBA, 75 lat	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Skróty: AZA - azatiopryna, Col - kolchicyna, Cs - kortykosteroidy, CR - całkowita remisja (complete remission), CP - cyklofoamid, Cys - cyklosporyna, DC - kontrola choroby (ang. disease control), Dp - dapson, EBA - epidermolysis bullosa acquisita, ECP - fototerapia pozaustrojowa (ang. extracorporeal photochemotherapy), ELISA - test immunoenzymosorpcyjny, IVIG - immunoglobulina dożylna, MMF - mofetil mykofenolanu, MTP - Metyloprednizolon, MPD + CP pulse - metyloprednizolon i cyklofoamid (dawkowanie pulsacyjne), MTX - metotreksat, PR - częściowa remisja (partial remission), Pd - prednisolon, RE - remisja

U większości pacjentów, u których zastosowano leczenie rytuksymabem, uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie w postaci częściowej lub całkowitej remisji choroby, spadku ilości limfocytów B lub poprawy stanu chorego w postaci ustąpienia zmian.

Tabela 6. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dz. dermatologii i wenerologii	Nie mam własnych doświadczeń w zakresie stosowania rytuksymabu u chorych na EBA. Na podstawie doniesień piśmiennictwa rekomenduje się stosowanie tego leku w przypadkach opornych na leczenie konwencjonalne.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących produkt Mabthera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu leczniczego Mabthera. Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby. Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12% przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia ze strony serca (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1% pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem Mabthera/zawierającym produkt Mabthera.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab) jest zarejestrowany we wskazaniach:

- chłoniaki nieziarnicze,
- przewlekła białaczka limfocytowa,
- reumatoidalne zapalenie stawów oraz ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

Produkt leczniczy Mabthera nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że leku nie zarejestrowano w ww. wskazaniu, nie jest możliwe określenie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 cykle leczenia (1g i.v. co 2 tyg. przez 1 msc, następnie 1 g i.v. po 3 msc)	██████████	██████████

Koszt brutto (po doliczeniu 8% podatku VAT) wnioskowanej terapii (3 cykle – 6 fiolek) wynosi ██████████

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z rozdziałem 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, leczenie polega na dokładnej pielęgnacji i zaopatrzeniu ran środkami odkażającymi. Stosuje się również systemowe kortykosteroidy, jednak nawet wysokie dawki i stosowane dodatkowo leki pozwalające obniżyć dawkę steroidów rzadko powodują całkowitą kontrolę choroby.

Z analizy opinii ekspertów, wytycznych klinicznych, badaniach (zał. 13.4) wynika, że ewentualnym komparatorem dla rytuksymabu byłoby zastosowanie dożylnego wlewu immunoglobuliny (IVIg). Terapia IVIg nie jest refundowana ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

Przy założeniu, że:

- cena hurtowa brutto produktu leczniczego Kiovig (Immunoglobulinum humanum normale), roztwór do wlewów dożylnych, 100mg/ml 1 fiol. 100ml: **2 154,60 zł** (wg Obwieszczenia MZ).
- średnia masa ciała pacjenta: 75 kg,
- średnia dawka IVIg: 1,78 g/kg masy ciała (średnia dawka z badań z zał. 13.4),

to koszt 3-miesięcznej terapii dożylną immunoglobuliną wyniósłby ok. **90 493 zł**.

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

Do dnia dzisiejszego nie otrzymano jedną opinię ekspercką. Prof. dr hab. Joanna Narbutt szacuje, leczeniem objętych mogłoby być kilku chorych na rok, max 10 pacjentów.

Na podstawie powyższej opinii przyjęto, że rocznie populacja chorych z nabytym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ICD10:L12.3) mogła by wynieść około 10 osób.

Koszt 6 fiolek Mabthera (rituximab) wynosi [redacted] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją trzech cykli leczenia produktem Mabthera (rituximab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [redacted] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku, tj. 1 g dożylnie co dwa tygodnie przez 1 miesiąc, następnie 1 g dożylnie po 3 miesiącach).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej 10 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego przy 3 cyklach leczenia będą wynosić [redacted] brutto.

	Szacowana populacja/ koszt	Źródło
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię	10	Opinia eksperta
Koszt netto za 6 fiolek á 500 mg	[redacted]	Zgodnie z wnioskiem
Koszt brutto za 6 fiolek á 500 mg	[redacted]	Obliczenia własne (+ 8% VAT)
Koszt brutto za 3 cykle leczenia 6 fiolek á 500 mg	[redacted]	
Cena hurtowa brutto za opakowanie 1 fioleki á 500 mg, zgodna z Obwieszczeniem MZ	6 418,15 zł	Obwieszczenie MZ
Wydatki NFZ na trzy cykle (brutto)	[redacted]	Obliczenia własne

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

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne <http://www.ptderm.pl>
- American Academy of Dermatology <http://www.aad.org>
- European Academy of Dermatology and Venerology <http://www.eadv.org>
- European Dermatology Forum <http://www.euroderm.org>
- British Association of Dermatologists <http://www.bad.org.uk>
- National Guideline Clearinghouse <http://www.guideline.gov>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>
- Haute Autorité de Santé <https://www.has-sante.fr/>
- Pubmed <http://pubmed.gov>
- Embase <http://ovid.com>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.08.2018 r. z zastosowaniem słów kluczowych: 'Pęcherzowe oddzielenie się naskórka', 'epidermolysis bullosa acquisita', 'EBA', 'epidermolysis', 'EB'. Odnaleziono jedną Francuską rekomendację kliniczną, dotyczącą leczenia nabytego pęcherzowego oddzielenia się naskórka. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Haute Autorité de Santé HAS 2016 (Francja)	<p>Rytuksymab stanowi (po cyklosporynie) drugą linię leczenia w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważnego EBA z zajęciem błon śluzowych (stopień IIC w górnej części oka, krtani lub przełyku), • formy rozproszonej, • utrzymywania się zmian pomimo poddawania kolchicyny/dapsonu. <p>Nie należy proponować leczenia rytuksymabem w przypadku ciężkiej immunosupresji. Należy przerwać skojarzone leczenie immunosupresyjne i zmniejszyć ogólne leczenie kortykosteroidami. Przed wprowadzeniem rytuksymabu należy wykonać EKG i badania echokardiograficzne. W trakcie leczenia należy liczyć się z podwyższonym ryzykiem zakażeń.</p> <p><i>Skala siły dowodów i rekomendacji: kategoria 4 (w oparciu o dowody o niskim poziomie)</i> <i>Źródła finansowania: brak informacji</i></p>

Choroba jest przewlekła, leczenie jest trudne i zależy od jej ciężkości. Uszkodzenia błon śluzowych (okolice jamy ustnej, oczu) wymagają odpowiedniej pielęgnacji. Należy zadbać o edukację pacjenta w tym aspekcie. Wczesne rozpoznanie objawów przez pacjentów mogą wskazywać na pogorszenie choroby. Dopóki choroba jest w remisji, należy unikać agresywnych działań, które mogą prowadzić do jej zaostrzenia (endoskopowa dylatacja w przypadku zwężenia przełyku, chirurgia oka). Ograniczona choroba może być leczona dokładnym zaopatrzeniem ran, środkami odkażającymi i miejscowymi kortykosteroidami. W przypadku łagodnych form EBA stosuje się miejscowe leczenie kortykosteroidami, kolchicyną, dapsonem i sulfasalazyną. Ciężkie postaci są poddawane działaniu cyklosporyny, dożyłnej immunoglobuliny, rytuksymabu lub ewentualnie pozaustrojowej fotoferezy.

Żadna z opisanych terapii nie została potwierdzona kontrolowanymi badaniami. Wykazały one pozytywną odpowiedź w jednej lub kilku publikacjach. Poziom dowodów naukowych dostarczonych przez te publikacje jest niski (poziom 4, tj. niski poziom wiarygodności: studia i serie przypadków) i dlatego nie można potwierdzić ich skuteczności.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dz. dermatologii i wenerologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„W leczeniu EBA stosuje się ogólne gl kokortykosteroidy (prednizon przeciętnie w dawce 60 mg/d), metotreksat w dawce 7,5-15 mg/tydz., niekiedy stosuje się dapson, dożyłne wlewy immunoglobulin bądź inne leki immunosupresyjne, jak np. cyklofoamid, azatropinę, mykofenolanu mofetilu.”

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dz. dermatologii i wenerologii
Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu	„Leczenie zaczyna się od stosowania ogólnych glikokortykosteroidów i/lub metotreksat, co stanowi tania opcję terapeutyczną.”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„W większości przypadków C przynoszą oczekiwane rezultaty terapeutyczne.”
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	„W Polsce nie ma konsensusu dotyczącego terapii EBA. [...]”

Z analizy opinii ekspertów, wytycznych klinicznych, badań (zał. 13.4) wynika, że ewentualnym komparatorem dla rytuksymabu byłoby zastosowanie dożylnego wlewu immunoglobuliny (IVIG). Terapia IVIG nie jest refundowana ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

W publikacji Kim 2013 (publikacja wskazana w opinii prof. J. Narbutt) opisano serię przypadków pacjentów z EBA: 14 spośród 15 pacjentów dobrze odpowiedziało na terapię IVIG. Pacjenci otrzymywali średnio 10 cykli IVIG w jako monoterapię lub w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym (Kim 2013).

Literatura wskazuje na wąski profil działań niepożądanych podawanych dożylnie immunoglobulin. Zaobserwowano nieliczne działania niepożądane w postaci gorączki, dreszczy, bólów głowy, bólów mięśniowych, wysypki, hipotonii, tachykardii i dolegliwości gastrycznych. Rzadko po podaniu IVIG dochodzi do ostrej niewydolności nerek, niedokrwistości hemolitycznej czy zapalenia stawów (Schmidt 2010).

12. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

HAS 2016 Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Epidermolyse bulleuse acquise (EBA) URL: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_epidermolyse_bulleuse_acquise_eba.pdf [data dostępu: 22.08.2018 r.]

Pozostałe publikacje

- Burgdorf 2010** Burgdorf W.H.C. i in., Braun-Falco. Dermatologia. Tom II. Wyd. II polskie. Lublin: Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o. 2010: 683-685
- ChPL Mabthera** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [data dostępu 14.08.2018 r.]
- Golicki 2010** Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. Value in Health 2010 (13), 2: 289-297.
- Jabłońska 2008** Jabłońska S, Majewski S, Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wyd. 1 (dodruk). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2008: 252-254
- Kim 2013** Kim JH, Kim S.C. Epidermolysis bullosa acquisita. Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Oct;27(10):1204-13. doi: 10.1111/jdv.12096. Epub 2013 Feb 1.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. [data dostępu 28.08.2018 r.]
- Schmidt 2010** Schmidt E. Optymalizacja terapii w ciężkich autoimmunologicznych chorobach pęcherzowych skóry. Dermatologia po Dyplomie 2010;1(2):18-26.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.08.2018 r.) – badania pierwotne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	Search (rituximab[Title/Abstract] OR mabthera[Title/Abstract])	17487
6	Search "Rituximab"[Mesh]	11896
7	Search #3 or #6	19673
8	Search "Epidermolysis bullosa acquisita"[Title/Abstract]	793
11	Search "Epidermolysis Bullosa Acquisita"[Mesh]	476
12	Search #8 or #11	868
13	Search #7 and #12	38
16	Search #7 and #12 Filters: Humans; English; Polish	27

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 08.08.2018 r.) – badania pierwotne

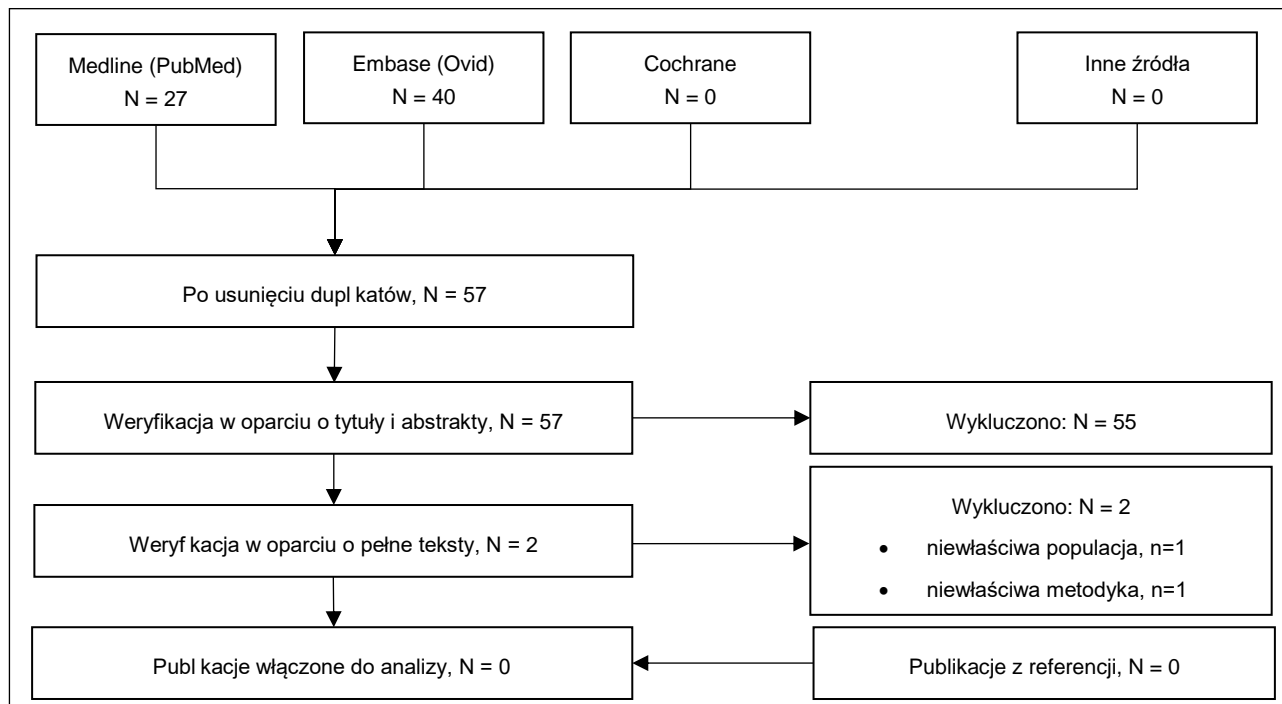
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp rituximab/	59586
2	(rituximab or mabthera).ab,kw,ti.	35729
3	1 or 2	61245
4	"Epidermolysis bullosa acquisita".ab,kw,ti.	957
5	exp epidermolysis bullosa acquisita/	1131
6	4 or 5	1278
7	3 and 6	138
8	limit 7 to (human and (english or polish) and (article or article in press))	40

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 08.08.2018 r.) – pierwotne

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(rituximab or mabthera):ti,ab,kw	3376
2	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	900
3	#1 or #2	3376
4	("Epidermolysis bullosa acquisita"):ti,ab,kw	4
5	MeSH descriptor: [Epidermolysis Bullosa Acquisita] explode all trees	3
6	#4 or #5	4
7	#3 and #6	0

13.2. Diagram selekcji badań

Diagram selekcji badań PRISMA – badania pierwotne



13.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Tabela 12. Lista badań wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
1	Le Roux-Villet et. al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. Archives of Dermatology / 2011;147(7):843-849	Niespełnione kryteria diagnostyczne dla EBA
2	Peterson J.D. et. al. Effectiveness and side effects of anti-CD20 therapy for autoantibody-mediated blistering skin diseases: A comprehensive survey of 71 consecutive patients from the Initial use to 2007. Therapeutics and Clinical Risk Management / 2009;5(1):1-7	W publikacji opisano badania zamieszczone w Załączniku 13.4.

13.4 Dowody naukowe o niższej jakości - wykaz publikacji.

Tabela 13. Wykaz badań o niższej jakości.

Nazwa	Referencja
Crichlow 2007	Crichlow SM. et. al. A successful therapeutic trial of rituximab in the treatment of a patient with recalcitrant, high-titre epidermolysis bullosa acquisita. The British journal of dermatology / Jan 2007;156(1):194-6.
Iranzo 2014	Iranzo P. et. al. Epidermolysis bullosa acquisita: A retrospective analysis of 12 patients evaluated in four tertiary hospitals in Spain. British Journal of Dermatology / 2014;171(5):1022-1030
Kim 2012	Kim JH. Et. al. Successful treatment of epidermolysis bullosa acquisita with rituximab therapy. The Journal of dermatology May 2012;39(5):477-9
Kolesnik 2014	Kolesnik M. et. al. Treatment of severe autoimmune blistering skin diseases with combination of protein A immunoadsorption and rituximab: A protocol without initial high dose or pulse steroid medication. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology / 2014;28(6):771-780
Kubisch 2010	Kubisch I. et. al. Premonitory epidermolysis bullosa acquisita mimicking eyelid dermatitis: Successful treatment with rituximab and protein A immunoadsorption. American Journal of Clinical Dermatology / 2010;11(4):289-293
Lam 2013	Lam C et. al. Epidermolysis bullosa acquisita. New England Journal of Medicine / 2013;368(13):e17
Lamberts 2018	Lamberts A et. al. Effectiveness and safety of rituximab in recalcitrant pemphigoid diseases. Frontiers in Immunology / 2018;9(FEB):248
Li 2011	Li Y. et. al. Sustained clinical response to rituximab in a case of life-threatening overlap subepidermal autoimmune blistering disease. Journal of the American Academy of Dermatology / 2011;64(4):773-778

McKinley 2014	McKinley S.K. et. al. A case of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita responsive to rituximab therapy. <i>Pediatric Dermatology</i> / 2014;31(2):241-244
Meissner 2010	Meissner C. et. al. Severe acral contractures and nail loss in a patient with mechano-bullous Epidermolysis bullosa acquisita. <i>European journal of dermatology</i> : EJD ;20(4):543-4
Niedermeier 2007	Niedermeier A. et. al. Clinical response of severe mechanobullous epidermolysis bullosa acquisita to combined treatment with immunoabsorption and rituximab (anti-CD20 monoclonal antibodies). <i>Archives of Dermatology</i> / 2007;143(2):192-198
Oktem 2017	Oktem A. et. al. Long-term results of rituximab-intravenous immunoglobulin combination therapy in patients with epidermolysis bullosa acquisita resistant to conventional therapy. <i>The Journal of dermatological treatment</i> Feb 2017;28(1):50-54
Saha 2009	Saha M. et. al. Refractory epidermolysis bullosa acquisita: successful treatment with rituximab. <i>Clinical and experimental dermatology</i> Dec 2009;34(8):e979-80
Schmidt 2006	Schmidt E.et. al. Successful adjuvant treatment of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita with anti-CD20 antibody rituximab. <i>Archives of Dermatology</i> / 2006;142(2):147-150
Wallet-Faber 2007	Wallet-Faber N.et. al. Epidermolysis bullosa acquisita following bullous pemphigoid, successfully treated with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. <i>Dermatology</i> / 2007;215(3):252-255