



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące zastosowania substancji czynnej
rytuksymab w zakresie wskazania: B.91. Leczenie
rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na
immunosupresję (ICD10 L10)**

Opracowanie nr: OT.4320.7.2019

Data ukończenia: 29 maja 2019 r.

Wykaz wybranych skrótów

ABDF	Australasian Blistering Diseases Foundation
ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (antibody-dependent cell cytotoxicity)
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMF	Association of the Scientific Medical Societies in Germany
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	British Association of Dermatologists
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDC	cytotoksyczność zależna od dopełniacza (complement-dependent cytotoxicity)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfatyczna (Chronic Lymphocytic Leukemia)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (disease-modifying antirheumatic drugs)
EADV	European Academy of Dermatology and Venerology
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschusses
GPA	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (granulomatosis with polyangiitis)
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
JDA	Japanese Dermatological Association
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotny statystycznie
i.v.	dożylnie (intravenous)
IVIG	dożylnie immunoglobuliny (intravenous immunoglobulin)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MMF	Mykofenolan mofetylu
MPA	mikroskopowe zapalenie naczyń (microscopic polyangiitis)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniak złośliwy nieziarniczny (Non Hodgkin Lymphoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PF	pęcherzyca liściasta, łojotokowa i rumieniowa (pemphigus foliaceus)

PML	postępująca encefalopatia wielogniskowa (progressive multifocal leukoencephalopathy)
PNP/PAMS	pęcherzyca paraneoplastyczna (paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic multiorgan syndrome)
PO	poziom odpłatności
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PV	pęcherzyca zwykła (pemphigus vulgaris)
RR	ryzyko względne (relative risk)
RTX	Rytuksymab
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
TNF	czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor)
TPMT	S-metylotransferaza tiopuryny
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
ZiN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	6
3. Problem zdrowotny	9
3.1. Problem zdrowotny.....	9
4. Ocena proponowanych zmian	12
4.1. Rekomendacje kliniczne oraz informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego	12
5. Źródła.....	17
6. Załączniki.....	18
6.1. Program lekowy B.91 „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy opornej na immunosupresję (ICD10 L10)”.....	18

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

16.05.2019 r., PLR.4604.550.2019.KZ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w programie lekowym:

- „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy opornej na immunosupresję (ICD10 L10)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 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.), pismem znak PLR.4604.550.2019.KZ (data wpłynięcia do AOTMiT 17.05.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania substancji czynnej rytuksymabu w zakresie wskazania: B.91. Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję (ICD10 L10).

W załączeniu przekazane zostały zapisy nowego programu lekowego wraz z wprowadzonymi zmianami B.91. „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję (ICD10 L10)”.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach (OT.434.9.2017) w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazanie rejestracyjne leku zawierającego substancję czynną rytuksymab, obejmuje:

- Chłoniaki niezłośliwe (NHL);
- Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL);
- Reumatoidalne zapalenie stawów;
- Złoty żylak z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją produktów leczniczych zawierających rytuksymab jest zgodny ze wskazaniem ze zlecenia.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Ze względu na ograniczony czas, jaki Agencja otrzymała na dokonanie oceny proponowanych zmian w programie lekowym „LECZENIE RYTUKSYMABEM CIĘŻKIEJ PĘCHERZYCY OPORNEJ NA IMMUNOSUPRESJĘ (ICD-10 L 10)”, zakres zlecenia ograniczono do analizy światowych (międzynarodowe 2018, BAD 2017, AWMF 2015, EDF 2015) i polskich (PTD 2014) wytycznych praktyki klinicznej i charakterystyki produktu leczniczego Mabthera.

Zaproponowane w zleceniu MZ zmiany w programie lekowym B.91 można podzielić na dwie kategorie, pierwsza odnosząca się do kryteriów włączenia, druga do badań monitorujących leczenie. Zmiany dotyczące kryteriów włączenia stanowią doprecyzowanie istniejących subpopulacji w programie lekowym (w subpopulacji z steroidozależną nawrotową pęcherzycą uniezależniono decyzję o rozpoczęciu leczenia RTX od dawki prednizonu i leków immunosupresyjnych, zaś w subpopulacji pacjentów z nowo wykrytą pęcherzycą z przeciwwskazaniem do terapii ogólnej kortykosteroidami dodano zapis o złej tolerancji kortykosteroidów oraz w subpopulacji pacjentów powtórnie kwalifikowanych do leczenia dodano zapis o wykluczeniu ognisk infekcji przed kolejnym podaniem RTX). Natomiast zmiany dotyczące badań monitorujących dotyczą zmiany częstotliwości wykonywanych badań monitorujących oraz zmiany badań: krzywa cukrzycowa i OB na odpowiednio poziom glukozy i CRP.

W poniższej tabeli przedstawiono zmiany zapisów wprowadzonych do programu B.91 „LECZENIE RYTUKSYMABEM CIĘŻKIEJ PĘCHERZYCY OPORNEJ NA IMMUNOSUPRESJĘ (ICD-10 L 10)”.

Tabela 1. Zmiany wprowadzone do programu

Obecny zapis	Proponowana zmiana
ŚWIADCZENIOBIORCY	
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Do programu mogą być zakwalifikowani pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z ciężką pęcherzycą oporną na leczenie immunosupresyjne:</p> <p>a) grupa I (tzw. corticosteroid-refractory PV) – chorzy z nowo wykrytą pęcherzycą, którzy nie odpowiedzieli (tj. zmiany nie uległy wygojeniu) w ciągu 12 tygodni na leczenie prednizonem w dawce 1,5 mg/kg m.c. w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym (np. azatiopryną);</p> <p>b) grupa II (tzw. corticosteroid-dependent PV) – chorzy z nawrotową pęcherzycą, kiedy do nawrotów dochodzi podczas planowanego zmniejszania dawek leków immunosupresyjnych, przy czym dawka prednizonu, przy której dochodzi do nawrotu, nie jest mniejsza niż 20 mg/dobę;</p> <p>c) grupa III – nowo wykryta pęcherzyca u chorych z przeciwwskazaniem do terapii ogólnej kortykosteroidami (np. wysoka, oporna na leczenie cukrzyca, wysokie nadciśnienie tętnicze, zaawansowany wiek i zły stan ogólny), którzy kwalifikują się do leczenia rytuksymabem w monoterapii;</p> <p>d) grupa IV – pęcherzyca paraneoplastyczna.</p> <p>2) Zgłoszenia chorego do programu dokonuje lekarz dermatolog prowadzący pacjenta, który posiada odpowiednią dokumentację dotychczasowego leczenia. Pacjent jest następnie kwalifikowany do programu przez Krajowy Zespół Ekspertów ds. Dermatologii przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie dermatologii i wenerologii.</p>	<p><u>W kryteriach kwalifikacji rozszerzono/ zmieniono grupę II:</u></p> <p>b) grupa II (tzw. corticosteroid-dependent PV) – chorzy z nawrotową pęcherzycą, kiedy do nawrotów dochodzi po leczeniu podstawowym, niezależnie od dawek podtrzymujących leków immunosupresyjnych;</p> <p><u>W kryteriach kwalifikacji rozszerzono grupę III:</u></p> <p>c) grupa III – nowo wykryta pęcherzyca u chorych z przeciwwskazaniem do terapii ogólnej kortykosteroidami (np. wysoka, oporna na leczenie cukrzyca, wysokie nadciśnienie tętnicze, zaawansowany wiek i zły stan ogólny), oraz złej tolerancji kortykosteroidów (np.: ogólne zmęczenie, rozdrażnienie, zaburzenia koncentracji i snu, zaburzenia psychiczne itp.), którzy kwalifikują się do leczenia rytuksymabem w monoterapii;</p>
<p>2. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>Pacjent, u którego uzyskano remisję pęcherzycy lub znaczącą poprawę przez okres minimum roku i u którego stwierdzono kliniczny i immunologiczny nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji. Pacjent zostanie poddany leczeniu rytuksymabem w jednorazowej dawce 500 mg.</p>	<p><u>W kryteriach ponownego włączenia do programu zamieniono zapis „bez wstępnej kwalifikacji” na wyboldowany poniżej:</u></p> <p>Pacjent, u którego uzyskano remisję pęcherzycy lub znaczącą poprawę przez okres minimum roku i u którego stwierdzono kliniczny i immunologiczny nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu po wykluczeniu ognisk infekcji (do decyzji lekarza prowadzącego).</p> <p>Pacjent zostanie poddany leczeniu rytuksymabem w jednorazowej dawce 500 mg.</p>
<p>3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <p>1) wiek poniżej 18 lat;</p> <p>2) ciąża;</p> <p>3) okres karmienia piersią;</p> <p>4) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;</p> <p>5) infekcja HIV;</p> <p>6) niekontrolowane infekcje;</p> <p>7) aktywne WZW typu C;</p> <p>8) ciężka niewydolność krążenia.</p>	Bez zmian
<p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) reakcja alergiczna na lek;</p> <p>2) zakażenie o ciężkim przebiegu;</p> <p>3) ciąża;</p> <p>4) zaburzenia hematologiczne.</p>	Bez zmian
SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	
<p>1. Dawkowanie:</p> <p>2 g rytuksymabu dożylnie należy podać w dwóch dawkach podzielonych w odstępie 2 tygodni.</p> <p>W przypadku nawrotu pęcherzycy należy podać jednorazowo 500 mg rytuksymabu dożylnie.</p>	Bez zmian
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>1) bezpośrednie badanie IF skóry;</p>	<u>Zmiana w badaniach kwalifikacyjnych:</u>

Obecny zapis	Proponowana zmiana
2) badanie poziomu przeciwciał (immunofluorescencja i ELISA); 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) badanie ogólne moczu; 5) odczyn Biernackiego (OB); 6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 7) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 8) stężenie kreatyniny w surowicy; 9) stężenie mocznika w surowicy; 10) stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy; 11) proteinogram; 12) poziom albumin; 13) krzywa cukrowa; 14) RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 15) konsultacje lekarskie w kierunku ognisk „siejących” (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna); 16) wykluczenie ciąży (test ciążowy) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym; 17) badanie HIV, HCV, HBS, TBC; 18) USG jamy brzusznej.	Z „badanie poziomu przeciwciał (immunofluorescencja i ELISA)” na „badanie poziomu przeciwciał (pośrednia immunofluorescencja z określeniem miana, EUROIMMUN na substracie scalonym, ELISA z antygenami pęcherzyc)” Usunięto zapis dotyczący „krzywa cukrowa”
<p>2. Monitorowanie leczenia:</p> 1) w celu oceny skuteczności leczenia należy wykonywać ocenę objawów chorobowych; 2) przy każdej wizycie w przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę (test ciążowy); 3) co każde 3 miesiące od podania rytuksymabu należy wykonać badanie poziomu przeciwciał (immunofluorescencja lub ELISA); 4) co 1 miesiąc od podania rytuksymabu należy wykonać następujące badania: a) morfologia krwi z rozmazem; b) odczyn Biernackiego (OB.); c) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); d) aminotransferaza alaninowa (AIAT); e) stężenie bilirubiny w surowicy; f) stężenie kreatyniny w surowicy; g) stężenie mocznika w surowicy; h) krzywa cukrowa; i) badanie ogólne moczu. Powyższe badania należy powtarzać w odstępach miesięcznych w pierwszych trzech miesiącach leczenia, następnie, jeżeli stan pacjenta nie budzi zastrzeżeń, badania mogą być wykonywane co 3 miesiące.	<p><u>Zmiany w monitorowaniu leczenia, doprecyzowano sposób oceny objawów choroby, w pkt .1:</u> „w celu oceny skuteczności leczenia należy wykonywać ocenę objawów chorobowych (za pomocą międzynarodowego kwestionariusza tzw. PDAI-Pemphigus disease activity index)”;</p> <p><u>Zmiana rodzaju oraz częstotliwości wykonywania badań, badania z pkt 4 zastąpiono badaniami z pkt 4 i 5:</u> „4) W dziesiątej dobie od podania pierwszej dawki rytuksymabu, a następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie raz na 3 miesiące należy wykonywać poniższe badania: a) morfologia krwi z rozmazem; b) CRP; c) Badanie ogólne moczu (ewentualnie posiew moczu)”.</p> <p>„5) Raz w miesiącu przez okres pierwszych 3 miesięcy leczenia rytuksymabu, a następnie raz na 3 miesiące należy wykonać następujące badania: a) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); b) aminotransferaza alaninowa (AIAT); c) stężenie bilirubiny w surowicy; d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) stężenie mocznika w surowicy; f) badanie poziomu glukozy”;</p> <p><u>Badanie OB i krzywa cukrzycowa zastąpiono odpowiednio badaniem CRP i poziomem glukozy.</u></p>
<p>3. Monitorowanie programu:</p> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.	<p style="text-align: center;">Bez zmian</p>

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

ICD-10: L10 – PĘCHERZYCA

Definicja

Pęcherzyca (Pemphigus) to choroba pęcherzowa skóry o podłożu autoimmunologicznym i przewlekłym przebiegu. Występuje w dwóch podstawowych odmianach: pęcherzyca zwykła i liściasta. Cechuje się występowaniem pęcherzy w obrębie naskórka (śródnaskórkowo) i błon śluzowych. Przyczyną powstawania zmian pęcherzowych jest występowanie w surowicy chorego autoprzeciwciał skierowanych przeciw własnym komórkom naskórka (keratynocytom) lub nabłonka. Są to tzw. przeciwciała pemphigus, które po związaniu się z powierzchnią keratynocytów powodują akantolizę, czyli utratę łączności pomiędzy poszczególnymi komórkami warstwy kolczystej naskórka i komórkami błony śluzowej. W wyniku tego powstają pęcherze.

Źródło: [Medycyna Praktyczna]

Klasyfikacja i obraz kliniczny

Klasyfikacja wg ICD-10

L10 Pęcherzyca
L10.0 Pęcherzyca Zwykła
L10.1 Pęcherzyca Bujająca
L10.2 Pęcherzyca Liściasta
L10.3 Pęcherzyca Brazylijska [Fogo Selvagem]
L10.4 Pęcherzyca Rumieniowata
L10.5 Pęcherzyca Polekowa
L10.8 Inna Pęcherzyca
L10.9 Pęcherzyca, Nie Określona

Klasyfikacja wg Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Pęcherzyca zwykła

Pęcherzyca zwykła (pemphigus vulgaris – PV) rozpoczyna się najczęściej niebolesnymi nadżerkami na błonach śluzowych policzków, podniebienia miękkiego oraz twardego i/lub nadżerkowym zapaleniem dziąseł. Początkowo sprawiające niewielkie dolegliwości nadżerki z czasem stają się bolesne i utrudniają przyjmowanie pokarmów. Rządziej początek choroby jest nagły. Nadżerki mogą zajmować krtań, przełyk, spojówki, okolice narządów płciowych i odbytu.

Zmiany skórne występują po upływie kilku tygodni lub miesięcy i towarzyszą zmianom na błonach śluzowych. Mają charakter pęcherzy lub pęcherzyków o wiotkiej pokrywie, wypełnionych płynem surowicznym, które samoistnie pękają, tworząc sączące nadżerki, często są zlokalizowane na klatce piersiowej w okolicy łojotokowej, na twarzy, skórze owłosionej głowy, nierzadko rozpoczynają się w miejscach urażonych, w okolicach otworów naturalnych i fałdów skóry, okolicy pępka. Jeśli nie są leczone, mają tendencję do uogólniania się. Nadżerki powodują uczucie pieczenia, rzadziej świąd. W przypadkach pęcherzycy o ciężkim przebiegu mogą zajmować skórę owłosioną głowy i twarz. Innym objawem ciężkiej pęcherzycy jest spełzanie płytek paznokciowych.

Pęcherzyca bujająca

Pęcherzyca bujająca (pemphigus vegetans) jest bardzo rzadką odmianą pęcherzy zwykłej, która charakteryzuje się klinicznie obecnością zmian brodawkujących, bujających i krostkowych. W odmianie Neumana stwierdza się zmiany brodawkujące wokół ust, a w odmianie Hallopeau zmiany krostkowe i bujające występują w dołach pachowych i fałdach pachwinowych.

Pęcherzyca liściasta, łojotokowa i rumieniowa

Zmiany skórne o charakterze pęcherzy o wiotkiej pokrywie, szybko ulegających samoistnemu pękaniu, w przebiegu pęcherzycy liściastej, łojotokowej i rumieniowej (pemphigus foliaceus – PF) przekształcają się w miodowożółte strupy. Zmiany zlokalizowane są w górnej części klatki piersiowej i pleców, szczególnie w okolicach łojotokowych, a także na twarzy i skórze owłosionej głowy. W przypadkach nieleczonych może wystąpić erytrodermia. Błony śluzowe są wolne.

Pęcherzyca paraneoplastyczna

Pęcherzyca paraneoplastyczna (ang. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic multiorgan syndrome – PNP/PAMS) współistnieje z chorobami nowotworowymi, najczęściej z rozrostami limforetikularnymi, takimi jak nieziarnicze chłoniaki, przewlekła białaczka limfocytarna, a także z grasiczakiem i guzem Castlemana. U 1/3 chorych pęcherzyca jest wykrywana przed zdiagnozowaniem nowotworu, zwłaszcza że objawy PNP/PAMS mogą wyprzedzać chorobę nowotworową. Klinicznie ta odmiana pęcherzycy charakteryzuje się wybitną predylekcją do zajmowania błon śluzowych. Początkowo występuje zapalenie czerwień warg, często krwotoczne, wrzodzące zapalenie jamy ustnej, bolesne nadżerki prowadzące do zaburzeń połykania. Zmianom w jamie ustnej towarzyszy bliznowaciejące zapalenie spojówek i zapalenie rogówki, a także nadżerki na błonach śluzowych narządów płciowych. U części pacjentów nadżerki powstają w obrębie gardła, nosa oraz przełyku i powodują ból podczas połykania oraz refluks. Zmiany skórne są wielopostaciowe – od przypominających liszaj płaski do zmian typu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease – GVHD), mogą przypominać także rumień wielopostaciowy lub pemfigoid, a najczęściej pęcherzycę zwykłą. Zmianom skórnym i śluzówkowym mogą towarzyszyć zagrażające życiu zmiany płucne o charakterze zapalenia pęcherzyków płucnych i/lub obturacyjnego zapalenia oskrzeli (bronchiolitis obliterans), które jest złym objawem rokowniczym.

Pęcherzyca opryszczkowata

Termin „pęcherzyca opryszczkowata” (pemphigus herpetiformis) został wprowadzony przez Jabłońską i wsp. w 1976 roku dla przypadków, w których obraz kliniczny przypomina dermatitis herpetiformis, a wyniki badań immunopatologicznych odpowiadają pęcherzycy. U większości chorych objawy są ograniczone do skóry, a antygenem jest desmogleina 1, natomiast u około 20% stwierdza się zmiany śluzówkowe, a antygenem jest desmogleina 3. W ostatnich latach wykazano reaktywność surowic od chorych na pęcherzycę opryszczkowatą z desmogleinami. Ta odmiana pęcherzycy przebiega łagodnie w porównaniu z klasycznymi odmianami pemphigus i zwykle odpowiada na leczenie małymi dawkami prednizonu w połączeniu z dapsonem.

Pęcherzyca IgA

Znane są dwa warianty pęcherzycy mediowanej przeciwciałami IgA (pemphigus-IgA): subcorneal pustular dermatosis (SPD) oraz intra-epidermal neutrophilic type (IEN). Zmiany skórne mają charakter krost usadowionych na rumieniowej podstawie w SPD oraz krost o układzie obrączkowym na tułowi w IEN.

Źródło: [Kowalewski i wsp. 2014]

Etiopatogeneza

Choroba może mieć podłoże genetyczne, choć nie jest to w pełni wyjaśnione. Znane są przypadki ujawniania się choroby pod wpływem niektórych leków, takich jak penicylamina, leki przeciwnadciśnieniowe z grupy ACE-inhibitorów (np. kaptopryl), niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne (fenylbutazon), i inne lub pod wpływem światła słonecznego lub oparzenia skóry.

Przypadki te dotyczyły chorych, u których występowała wcześniej skłonność do innych chorób autoimmunologicznych, takich jak m.in. myasthenia gravis, reumatoidalne zapalenie stawów czy autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Bywały również przypadki występowania pęcherzycy ograniczonej do błon śluzowych jamy ustnej, które pojawiły się pod wpływem zażywania pokarmów zawierających związki tiolowe i disulfidowe z roślin należących do rodzaju Allium, np. porów, czosnku i cebuli. Wykazano, że u takich chorych odstawienie tych pokarmów powodowało spadek miana przeciwciał pemphigus i ustąpienie objawów.

Uważa się, że poza czynnikiem wyzwalającym chorobę (leki, światło słoneczne) musi istnieć również podatność osobnicza związana z genetyką.

Źródło: [Medycyna Praktyczna]

Epidemiologia

Częstość występowania pęcherzycy zwykłej wynosi w Europie 1-5/ milion osób rocznie i jest wyższa wśród Żydów Aszkenazyjskich i mieszkańców basenu Morza Śródziemnego. Choroba jest równie częsta u kobiet i mężczyzn. Ujawnia się najczęściej między 30. a 60. rokiem życia. Rzadko występuje u dzieci, może dotyczyć też osób w wieku podeszłym.

Nierzadko współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak myasthenia gravis z towarzyszącym grasiczakiem, reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pemfigoid i inne.

Źródło: [Medycyna Praktyczna <http://dermatologia.mp.pl/choroby/chorobyskory/74456,pecherzyca>; dostęp: 27.02.2017 r.]

Przebieg i rokowanie

Przebieg pęcherzycy zwykłej jest nieprzewidywalny, ale jest przewlekły w około 75% przypadków. Przed erą kortykosteroidów stosowanych ogólnie choroba była zwykle śmiertelna w ciągu 2 lat. Głównymi przyczynami śmierci były zakażenia, utrata płynów i niedożywienie. Zajęcie błon śluzowych powodowało znaczna bolesność podczas jedzenia i picia, tak więc powszechna była utrata masy ciała. Dzisiaj perspektywa jest lepsza z powodu dostępnego spektrum możliwości terapeutycznych. Obecnie główną przyczyną śmierci są powikłania po długotrwałej terapii immunosupresyjnej, ale śmiertelność została zredukowana do 5-10%.

Źródło: [Burgdorf 2010]

Leczenie

Założenia

Celami leczenia są zagojenie zmian na skórze i błonach śluzowych, zapobieganie nawrotom choroby, ograniczenie działań ubocznych długotrwałej immunosupresji i/lub glikokortykosteroidoterapii i w efekcie poprawa jakości życia pacjentów. Pacjenci z ciężką pęcherzycą błon śluzowych i skóry oraz pęcherzycą PNP/PAMS wymagają hospitalizacji. Z chwilą uzyskania konsolidacji zmian skórnych, co pozwala na obniżanie dawek leków pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie, podobnie jak większość chorych z ograniczonymi i łagodnymi odmianami pęcherzycy. Leczenie powinno być prowadzone przez dermatologa doświadczonego w terapii pęcherzycy w ścisłej współpracy z ośrodkiem klinicznym, co zapewnia możliwość diagnostyki laboratoryjnej i monitoringu leczenia. W przypadku pęcherzycy występującej u dzieci terapię powinien prowadzić zespół specjalistów na czele z dermatologiem doświadczonym w leczeniu dzieci w ścisłej współpracy z ośrodkiem klinicznym oraz pediatrą.

Leki pierwszego rzutu

Glikokortykosteroidy. W leczeniu pęcherzycy lekiem pierwszego rzutu jest prednizon lub prednizolon w dawce początkowej 1,0–1,5 mg/kg m.c. w pęcherzycy zwykłej błon śluzowych i skóry. W pęcherzycy ograniczonej do błon śluzowych lub w pęcherzycy liściastej dawka początkowa może być mniejsza (0,5–1,0 mg/kg m.c.). W przypadku nieuzyskania kontroli zmian skórnych w ciągu 2 tygodni leczenia dawka prednizonu lub prednizolonu powinna być zwiększona maksymalnie do 2 mg/kg m.c. Glikokortykosteroidy powinny być kojarzone z lekami immunosupresyjnymi od początku terapii w przypadkach ciężkiej pęcherzycy i/lub w przypadkach zwiększonego ryzyka wystąpienia działań ubocznych związanych z przewlekłą glikokortykosteroidoterapią.

Lekiem immunosupresyjnym pierwszego rzutu wg stanowiska grupy eksperckiej, który powinien być stosowany w połączeniu z prednizonem, jest azatiopryna (w dawce 1–3 mg/ kg m.c./dobę). Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg/dobę w celu sprawdzenia tolerancji leku, a następnie (po tygodniu) stopniowo zwiększać dawkę pod kontrolą morfologii (i ewentualnie badania aktywności metylotransferazy tiopurynowej, TPMT).

Leki drugiego rzutu

Do leków drugiego wyboru stosowanych w leczeniu pęcherzycy zalicza się:

- mykofenolan mofetylu w dawce 2 g/dobę (lub kwas mykofenolowy w dawce 1440 mg/dobę). Leki te należy rozważać w przypadkach nietolerancji azatiopryny. W terapii należy stopniowo zwiększać dawkę leku o jedną kapsułkę tygodniowo w celu zwiększenia tolerancji leku;
- monoklonalne przeciwciała anti-CD20 (np. rytuksymab 2 × 1 g i.v. w dwóch dawkach podzielonych, podawanych co 2 tygodnie lub 4 × 375 mg/ m² podawanych co tydzień);
- dożylnie immunoglobuliny (IVIg) w dawce 2 g/kg m.c. przez 3–5 dni (pulsy podawane co miesiąc);
- cyklofosfamid doustnie w dawce 1–2 mg/kg m.c./ dobę lub dożylnie w dawce 500 mg/miesiąc;
- w uzasadnionych przypadkach metyloprednizolon dożylnie w dawce 0,5–1 g/dobę przez 3 kolejne dni w miesiącu z następczym stosowaniem metyloprednizolonu doustnie w dawce początkowej odpowiadającej 0,5–0,75 mg prednizonu/kg m.c./ dobę, stopniowo zmniejszanej;
- dapson w dawce 100 mg/dobę lub ≤ 1,5 mg/kg m.c./dobę.

Źródło: [Kowalewski i wsp. 2014]

4. Ocena proponowanych zmian

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny proponowanych zmian w programie lekowym „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy opornej na immunosupresję (ICD10 L10)”.

Ze względu na ograniczony czas, jaki Agencja otrzymała na dokonanie opracowania, zakres zlecenia ograniczono do analizy światowych (międzynarodowe 2018, BAD 2017, AWMF 2015, EDF 2015) i polskich wytycznych (PTD 2014) oraz charakterystyki produktu leczniczego Mabthera.

4.1. Rekomendacje kliniczne oraz informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

W poniższej tabeli zestawiono proponowane zmiany zapisów wprowadzonych do programu lekowego B.91 „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy opornej na immunosupresję (ICD10 L10)” oraz odniesienie się do wytycznych klinicznych i charakterystyki produktu leczniczego Mabthera.

W opracowaniu uwzględniono następujące wytyczne:

- wytyczne brytyjskie *British Association of Dermatologists* (BAD) z 2017 roku;
- wytyczne międzynarodowe z 2018 roku;
- wytyczne europejskie *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV) i *European Dermatology Forum* (EDF) z 2015 roku;
- wytyczne *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego* (PTD) z 2014 roku.
- wytyczne *Association of the Scientific Medical Societies in Germany* (AWMF) z 2015 r.

2. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego B.91 „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy opornej na immunosupresję (ICD10 L10)” na podstawie rekomendacji klinicznych (międzynarodowe 2018, BAD 2017,AWMF 2015, EDF 2015, PTD 2014) oraz informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego Mabthera

Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	Uwagi
ŚWIADCZENIOBIORCY			
Kryteria kwalifikacji: b) grupa II (tzw. corticosteroid-dependent PV) – chorzy z nawrotową pęcherzycą, kiedy do nawrotów dochodzi podczas planowanego zmniejszania dawek leków immunosupresyjnych, przy czym dawka prednizonu, przy której dochodzi do nawrotu, nie jest mniejsza niż 20 mg/dobę; c) grupa III – nowo wykryta pęcherzycą u chorych z przeciwwskazaniem do terapii ogólnej kortykosteroidami (np. wysoka, oporna na leczenie cukrzyca, wysokie naciśnienie tętnicze, zaawansowany wiek i zły stan ogólny), oraz złej tolerancji kortykosteroidów (np.: ogólne zmęczenie, rozdrażnienie, zaburzenia koncentracji i snu, zaburzenia psychiczne itp.) , którzy	b) grupa II (tzw. corticosteroid-dependent PV) – chorzy z nawrotową pęcherzycą, kiedy do nawrotów dochodzi po leczeniu podstawowym, niezależnie od dawek podtrzymujących leków immunosupresyjnych ; c) grupa III – nowo wykryta pęcherzycą u chorych z przeciwwskazaniem do terapii ogólnej kortykosteroidami (np. wysoka, oporna na leczenie cukrzyca, wysokie naciśnienie tętnicze, zaawansowany wiek i zły stan ogólny), oraz złej tolerancji kortykosteroidów (np.: ogólne zmęczenie, rozdrażnienie, zaburzenia koncentracji i snu, zaburzenia psychiczne itp.) , którzy	<u>Grupa II</u> Wytyczne międzynarodowe (ADD 2018), podają, że w przypadku nawrotu choroby, jeśli kortykosteroidy podawane są z lekami immunosupresyjnymi, to należy zwiększyć dawkę glikokortykosteroidów i rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego. Wytyczne brytyjskie (BAD 2017) wskazują, że w przypadku nawrotu choroby, należy zwiększyć dawkę glikokortykosteroidów i jeśli jest to możliwe należy rozważyć dodanie do terapii leków adjuwantowych, zwiększenie dawek leków adjuwantowych lub zmiana leczenia. Wytyczne europejskie (EADV/EDF 2015) zalecają RTX u pacjentów pozostających zależnych od prednizonu/prednizolonu w dawce większej niż 10 mg stosowanym w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym.	

Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	Uwagi
ŚWIADCZENIOBIORCY			
<p>cukrzyca, wysokie nadciśnienie tętnicze, zaawansowany wiek i zły stan ogólny), którzy kwalifikują się do leczenia rytuksymabem w monoterapii;</p>	<p>kwalifikują się do leczenia rytuksymabem w monoterapii;</p>	<p>Wytyczne niemieckie (AWMF 2015) w przypadku nawrotu choroby rekomendują zwiększenie dawek kortykosteroidów. Należy także rozważyć zmianę leku immunosupresyjnego. W przypadku zaprzestania stosowania kortykosteroidów, może być zalecana redukcja dawek leków adjuwantowych, aż do osiągnięcia minimalnej dawki podtrzymującej.</p> <p>Wytyczne polskie (PDS 2014) podają, że rytuksymab lub ofatumumab są wskazane u pacjentów, u których nie można odstawić leczenia z powodu nawrotów, a dawka prednizonu kontrolująca chorobę jest wyższa niż 10 mg/dobę w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym. Są to przypadki tzw. kortykosteroidozależne.</p> <p>Według wytycznych międzynarodowych (ADD 2018) i polskich (PDS 2014), po uzyskaniu konsolidacji choroby, w razie nawrotu choroby (pojawienie się 3 i więcej nowych zmian) dawka kortykosteroidu powinna być zwiększona o dwa poziomy i stosowana do uzyskania kontroli zmian skórnych, a następnie ponownie zmniejszana co 2 tygodnie, natomiast w przypadku nieuzyskania kontroli zmian skórnych należy powrócić do dawki początkowej. W razie nawrotu pęcherzycy u osób leczonych wyłącznie kortykosteroidem powinno się dołączyć lek immunosupresyjny. W przypadku nawrotu pęcherzycy u osób leczonych kortykosteroidem w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym należy zmienić lek immunosupresyjny. Wytyczne polskie w powyższych zaleceniach kortykosteroidów podają prednizon. Dodatkowo wytyczne polskie PDS 2014 podają, że jeśli jest to możliwe, powinno się rozważyć leczenie IVIG lub rytuksymabem i podkreślają, że zwiększenie dawki leków immunosupresyjnych podnosi ryzyko wystąpienia powikłań.</p> <p><u>Grupa III</u></p> <p>Wytyczne międzynarodowe (ADD 2018) wymieniają jedynie, że w ocenie klinicznej pacjenta i historii choroby są m.in. przeciwwskazania do ogólnego leczenia kortykosteroidami i rozwoju powikłań leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>Wytyczne brytyjskie (BAD 2017) zalecają stosowanie rytuksymabu w przypadku złej tolerancji lub oporności na leczenie glikokortykosteroidami z lekami immunosupresyjnymi.</p> <p>Wytyczne niemieckie (AWMF 2015) rekomendują stosowanie rytuksymabu w przypadku oporności na leczeniem, wystąpienia przeciwwskazań lub ciężkich reakcji niepożądanych przy stosowaniu kortykosteroidów.</p> <p>Wytyczne europejskie (EADV/EDF 2015) w przypadku oporności na leczenie pęcherzycy lub wystąpieniu przeciwwskazań do leczenia glikokortykosteroidami wskazują w II linii leczenia schematy leczenia przy zastosowaniu azatiopryny, mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, natomiast w III linii leczenia monoklonalne przeciwciała anti-CD20. (rytuksymab), dożylnie immunoglobuliny (IVIG), cyklofosfamid, dapson, metotreksat.</p>	

Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	Uwagi
ŚWIADCZENIOBIORCY			
		<p>Wytyczne polskie (PDS 2014) podają, że podawanie rytuksymabu jest postępowaniem z wyboru w przypadkach pęcherzycy opornej na leczenie immunosupresyjne - przypadki tzw. kortykosteroidooporne. Za takie uważa się przypadki pęcherzycy leczonej pełną dawką prednizonu i azatiopryny, w których w ciągu 3 miesięcy leczenia nie można uzyskać kontroli zmian skórnych. Podawanie rytuksymabu powinno być skojarzone ze zmniejszeniem dawek glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych. Podawanie rytuksymabu może być skojarzone z krótkotrwałym (do 4 miesięcy) podawaniem prednizonu oraz długoterminowym (powyżej 12 miesięcy) stosowaniem leków immunosupresyjnych. W przypadku nawrotu choroby należy rozważyć podanie pojedynczej dawki 500 mg, ale nie wcześniej niż po upływie 6 miesięcy od ostatniego podania leku.</p>	
<p>2. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>Pacjent, u którego uzyskano remisję pęcherzycy lub znaczącą poprawę przez okres minimum roku i u którego stwierdzono kliniczny i immunologiczny nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji.</p> <p>Pacjent zostanie poddany leczeniu rytuksymabem w jednorazowej dawce 500 mg.</p>	<p>Pacjent, u którego uzyskano remisję pęcherzycy lub znaczącą poprawę przez okres minimum roku i u którego stwierdzono kliniczny i immunologiczny nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu po wykluczeniu ognisk infekcji (do decyzji lekarza prowadzącego).</p> <p>Pacjent zostanie poddany leczeniu rytuksymabem w jednorazowej dawce 500 mg.</p>	<p>Wytyczne niemieckie (AWMF 2015) wskazują, że przed zastosowaniem leczenia (azatiopryną, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, metotreksat) należy wykluczyć m.in. ostre i przewlekłe zakażenia, natomiast w trakcie leczenia powinno się wykluczyć m.in. infekcje.</p> <p>Wytyczne europejskie (EADV/EDF 2015) wskazują, że na początku oraz w trakcie leczenia glikokortykosteroidami z lekami immunosupresyjnymi powinno zwracać się uwagę m.in. na infekcje. Dodatkowo według wytycznych europejskich leczenie RTX może zostać powtórzone w przypadku nawrotu lub 6 miesięcy po leczeniu.</p> <p>W wytycznych polskich (PDS 2014) zawarto informację, że w czasie wizyt kontrolnych należy zwracać uwagę, czy prowadzone leczenie kontroluje zmiany skórne i zmiany na błonach śluzowych, a także czy występują ewentualne działania niepożądane stosowanego leczenia, w szczególności m.in. zależne od stosowania glikokortykosteroidów z lekami immunosupresyjnymi; infekcje, szczególnie układu oddechowego, zapalenie wątroby. Dodatkowo w przypadku nawrotu choroby należy rozważyć podanie pojedynczej dawki 500 mg, ale nie wcześniej niż po upływie 6 miesięcy od ostatniego podania leku.</p> <p>Wytyczne polskie (PDS 2014) i europejskie (EADV/EDF 2015) podają, że ciężkie powikłania związane ze stosowaniem rytuksymabu, takie jak zagrażające życiu infekcje występują rzadko.</p>	<p>Zgodnie z zapisami programu B.91 kryteriami stanowiącymi przeciwskazania do udziału w programie są m.in. niekontrolowane infekcje. Natomiast w kryteriach wyłączenia z programu są m.in. zakażenia o ciężkim przebiegu.</p> <p>ChPL Mabthera: Podczas terapii produktem MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Produkt MabThera nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne, patrz punkt 4.3).</p>
BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU			
<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <p>2) „badanie poziomu przeciwciał (immunofluorescencja i ELISA)”</p> <p>13) „krzywa cukrowa”</p>	<p>2) „badanie poziomu przeciwciał (pośrednia immunofluorescencja z określeniem miana, EUROIMMUN na substracie scalonym, ELISA z antygenami pęcherzycy)”</p> <p>Usunięto zapis dotyczący „krzywa cukrowa”</p>	<p>Wytyczne międzynarodowe (2018), brytyjskie (BAD 2017), europejskie (EADV/EDF 2015) i polskie (PDS 2014), w diagnostyce laboratoryjnej wymieniają badanie poziomu przeciwciał za pomocą pośredniej immunofluorescencji IIF (ang. indirect immunofluorescence) i/lub test immunoenzymatyczny ELISA, za pomocą którego można stwierdzić reaktywność surowicy z antygenami pęcherzycy.</p> <p>Wytyczne międzynarodowe (AAD 2018) i europejskie (EADV/EDF 2015) wymieniają test ELISA w technologii scalonej (EUROIMMUN).</p>	

Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	Uwagi
ŚWIADCZENIOBIORCY			
		<p>Wytyczne polskie (PDS 2014) wymieniają badania metodą immunofluorescencji pośredniej IIF (ang. indirect immunofluorescence), w których można wykorzystać dostępne w handlu substraty scalone (Biochip), zawierające m.in. komórki transfekowane desmogleinami.</p> <p>Wytyczne międzynarodowe (2018), brytyjskie (BAD 2017), europejskie (EADV/EDF 2015) i polskie (PDS 2014) zalecają wykonania badania poziomu glikemii/glukozy na czczo przed rozpoczęciem leczenia.</p>	
<p>Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) „w celu oceny skuteczności leczenia należy wykonywać ocenę objawów chorobowych”</p> <p>4) „co 1 miesiąc od podania rytuksymabu należy wykonać następujące badania:</p> <p>j) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>k) odczyn Biernackiego (OB.);</p> <p>l) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>m) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</p> <p>n) stężenie bilirubiny w surowicy;</p> <p>o) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>p) stężenie mocznika w surowicy;</p> <p>q) krzywa cukrowa;</p> <p>r) badanie ogólne moczu”.</p>	<p>1) „w celu oceny skuteczności leczenia należy wykonywać ocenę objawów chorobowych (za pomocą międzynarodowego kwestionariusza tzw. PDAI-Pemphigus disease activity index)”</p> <p>4) „W dziesiątej dobie od podania pierwszej dawki rytuksymabu, a następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie raz na 3 miesiące należy wykonywać poniższe badania:</p> <p>d) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>e) CRP;</p> <p>f) Badanie ogólne moczu (ewentualnie posiew moczu)”.</p> <p>5) „Raz w miesiącu przez okres pierwszych 3 miesięcy leczenia rytuksymabu, a następnie raz na 3 miesiące należy wykonać następujące badania:</p> <p>g) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>h) aminotransferaza alaninowa (AIAT);</p> <p>i) stężenie bilirubiny w surowicy;</p> <p>j) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>k) stężenie mocznika w surowicy;</p> <p>l) badanie poziomu glukozy”;</p>	<p>Wytyczne międzynarodowe (ADD 2018), brytyjskie (BAD 2017), europejskie (EADV/EDF 2015) i polskie (PDS 2014), wskazują, że w celu oceny skuteczności leczenia należy wykonywać ocenę objawów chorobowych m.in. za pomocą skali PDAI (ang. Pemphigus Disease and Area Index).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi polskimi (PDS 2014 i europejskie (EADV/EDF 2015), początkowo wizyty powinny być planowane co 2 tygodnie do momentu kontroli choroby, następnie raz na miesiąc przez kolejne 3 miesiące, później co 2 miesiące. Dodatkowo w wytycznych europejskich (EADV/EDF 2015) w fazie konsolidacji choroby zalecana jest obserwacja pacjentów co miesiąc lub co 2 miesiące.</p> <p>Podstawowe badania przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia powinny obejmować między innymi</p> <p>Według</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ według międzynarodowych ADD 2018: poziom glukozy, brak bezpośredniego odniesienia do badania CRP i OB; ▪ według BAD 2017: poziom glukozy i HbA1c, brak bezpośredniego odniesienia do badania CRP i OB; ▪ według EADV/EDF 2015: poziom glukozy na czczo, brak bezpośredniego odniesienia do badania CRP i OB; ▪ według PTD 2014: poziom glukozy na czczo, brak bezpośredniego odniesienia do badania CRP i OB. 	

Zmiany dotyczące kryteriów włączenia - podsumowanie

Populacja corticosteroid-dependent - żadne z odnalezionych wytycznych nie rekomendują/ nie wspominają o możliwości stosowania RTX niezależnie od dawek podtrzymujących leków immunosupresyjnych, wytyczne nie precyzują dawek leków immunosupresyjnych.

Populacja z nowo wykrytą pęcherzycą – wszystkie odnalezione wytyczne, zalecają stosowanie RTX w sytuacji gdy kortykosteroidy są przeciwwskazane, wytyczne brytyjskie (BAD 2017) zalecają stosowanie RTX w przypadku złej tolerancji lub oporności na leczenie glikokortykosteroidami z lekami immunosupresyjnymi.

Populacja powtórnie kwalifikowania do leczenia RTX - żadne z odnalezionych wytycznych nie rekomendują/ nie wspominają o możliwości powtórnego stosowania RTX po wykluczeniu ognisk infekcji, natomiast wytyczne ogólnie wskazują na konieczność wykluczenia infekcji przed i w trakcie leczenia RTX, zgodnie z zapisami ChPL Mabthera RTX nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną ciężką infekcją.

Zmiany dotyczące badań monitorujących – podsumowanie

Badanie poziomu przeciwciał (immunofluorescencja i ELISA) - wszystkie odnalezione wytyczne, zalecają stosowanie testu pośredniej immunofluorescencji IFF i/lub testu immunoenzymatycznego ELISA, wytyczne międzynarodowe (2018) i europejskie (EADV/EDF 2015) wymieniają test ELISA w technologii scalonej (EUROIMMUN).

Badanie skuteczności leczenia (za pomocą skali PDAI) - wszystkie odnalezione rekomendacje, zalecają stosowanie skali PDAI.

Badania poziomu glukozy i CRP - żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do konieczności wykonywania badania CRP, wszystkie odnalezione wytyczne zalecają badanie poziomu glukozy przed oraz w trakcie leczenia RTX.

Częstotliwość wykonywania badań kontrolnych - wytyczne ogólnie odnoszą się do częstotliwości wizyt kontrolnych, bez precyzowania jakie badania powinny być wykonywane z określoną częstotliwością, zgodnie z wytycznymi polskimi (PDS 2014) i europejskie (EADV/EDF 2015), początkowo wizyty powinny być planowane co 2 tygodnie do momentu kontroli choroby, następnie raz na miesiąc przez kolejne 3 miesiące, później co 2 miesiące.

5. Źródła

Rekomendacje kliniczne

BAD 2017	K.E. Harman et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. British Journal of Dermatology (2017) 177, pp1170–1201
Wytyczne międzynarodowe 2018	Murrell DF et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol. 2018 Feb 10
AWMF 2015	Rüdiger Eming et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. J Dtsch Dermatol Ges. 2015 Aug;13(8):833-44
EADV/EDF 2015	Hertl M, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Journal of European Academy of Dermatology and Venereology 2015; 29: 405–414.
PTD 2014	Kowalewski C., Dmochowski M., Placek W., Diagnostyka i leczenie pęcherzycy – konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Przegl Dermatol 2014, 101, 147–155 DOI: 10.5114/dr.2014.42830 na: http://www.termedia.pl/Diagnostyka-i-leczenie-pecherzycy.html

Pozostałe publikacje

ChPL Mabthera	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera. [dostęp: 21.05.2019 r.]
Raport OT.434.9.2017	MabThera (rituximabum) we wskazaniu: „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy opornej na immunosupresję (ICD-10 L10)”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nr. OT.434.9.2017
Program B.91	Program lekowy B.91 „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy opornej na immunosupresję (ICD10 L10)” stan na 27.05.2019

6. Załączniki

- 6.1. Program lekowy B.91 „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję (ICD10 L10)”