



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 071-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE
REFRACTARIO AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA (INMUNOGLOBULINA,
PULSOS CORTICOIDES Y PLASMAFÉRESIS)**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

[Handwritten signature]
VºBº
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI

Octubre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Patricia Pimentel Álvarez – Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – ESSALUD
4. Matilde Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – ESSALUD.
5. Gabriel Vidal Domínguez - Médico internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
6. Rubén Caparó Oblitas – Médico neurólogo pediatra, Hospital Edgardo Rebagliati Martins
7. Maria Teresa Bojorquez Rivera – Médico neurólogo pediatra, Hospital Edgardo Rebagliati Martins
8. Juan Enrique Toro Pérez – Médico neurólogo, Servicio de Pediatría - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de Rituximab para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con encefalitis autoinmune que no responden al tratamiento de primera línea (inmunoglobulina, pulsos corticoides y plasmaféresis). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 071—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

CMV	Citomegalovirus
EAI	Encefalitis autoinmune
ELA	Encefalitis límbica autoinmune
EDA	Encefalomiелitis diseminada aguda
MRS	Escala de Rankin modificada
FDA	Food and Drug Administration
RMN	Resonancia magnética nuclear
LLC	Leucemia linfocítica crónica
LNH	Linfomas no-Hodgkin
LCR	Líquido cefalorraquídeo
NMDAR	Receptor de N-metil-D-aspartato
SNC	Sistema nervioso central
UCI	Unidad de cuidados intensivos



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RITUXIMAB	14
III. METODOLOGÍA.....	16
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	16
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	16
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	17
IV. RESULTADOS	18
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	19
B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA	20
i. GUIAS CLINICAS.....	20
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	22
iv. SERIE DE CASOS	28
v. ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO O NO PUBLICADOS	31
V. DISCUSIÓN.....	32
VI. CONCLUSIONES.....	36
VII. RECOMENDACIONES.....	38
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
ANEXO N° 1: Condiciones de uso	42
ANEXO N° 2: Escala de Rankin modificada.....	45
ANEXO N° 3: Control neurológico en pacientes con encefalitis autoinmune.....	46



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La encefalitis autoinmune (EAI) es un término que engloba un grupo de síndromes neurológicos provocados por la producción de anticuerpos contra los receptores neuronales y proteínas de superficie de las células involucradas en la transmisión sináptica, plasticidad y/o excitabilidad neuronal, lo cual resulta en un estado mental alterado, convulsiones y/o problemas en el funcionamiento del cerebro.
- La real incidencia de la EAI es desconocida a nivel mundial, no obstante se estima que el 4% de las encefalitis son mediadas por anticuerpos.
- El manejo de este síndrome está basado en recomendaciones de expertos, quienes concuerdan en incluir como tratamientos de inmunoterapia de primera línea, a los corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis, y como inmunoterapia de segunda línea, a rituximab y/o ciclofosfamida.
- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la seguridad y eficacia de Rituximab en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea, en comparación con la continuación de la inmunoterapia de primera línea o placebo.
- No se encontraron ensayos clínicos que hayan evaluado el uso de rituximab en la población de interés de la presente evaluación de tecnología sanitaria. La GPC clínica encontrada para el tratamiento de este tipo de pacientes no incluye a rituximab dentro de sus recomendaciones. Del mismo modo, la única revisión sistemática identificada concluye que existe un aparente beneficio en el uso de la inmunoterapia de segunda línea con respecto al no uso de esta, pero que estos resultados se ven afectados por sesgos de selección y de reporte.
- Se encontraron estudios observacionales con diseño de tipo cohortes que reportan asociación entre el uso de inmunoterapia de segunda línea con una respuesta favorable (recuperación completa o parcial) en pacientes con encefalitis autoinmune refractarias a la inmunoterapia de primera línea. No obstante, dado el diseño del estudio (no controlado, sin ciego, sin aleatorización), uso de protocolos no definidos (dosis e inicio de rituximab, y uso de terapias concomitantes), sesgos de selección y medidas subjetivas del desenlace clínico, la validez interna y externa de los resultados fue insuficiente para la pregunta PICO del presente dictamen.
- En relación a la seguridad de rituximab en pacientes pediátricos, si bien es cierto los estudios de series de casos han reportado que la mayoría de pacientes toleró bien el tratamiento, se han reportado reacciones adversas relacionadas con la



infusión e infecciones en mayor proporción que en la población adulta, así como también eventos adversos serios con consecuencias letales a causa de infecciones como colitis por citomegalovirus, síndrome de shock tóxico por estafilococos y sepsis severa posterior a la presentación de infección pulmonar multirresistente. Debido a ello, es de suma importancia que se realicen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la seguridad de rituximab en población pediátrica.

- Así, no se identificó evidencia científica que permita concluir con certeza sobre la eficacia de rituximab, en comparación a la inmunoterapia de primera línea o placebo, en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea, en términos de mayor calidad de vida y disminución de secuelas neurológicas.
- A pesar que la evidencia es escasa y de baja calidad, los especialistas neurólogos que forman parte del equipo redactor del presente dictamen preliminar, sostienen que el uso de rituximab en pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune es promisorio y que la proporción de eventos adversos serios es menor a las alternativas para la inmunoterapia de segunda línea. Señalan además que esta enfermedad se presenta como una condición severa, estimándose una ocurrencia de 8 a 10 casos por año en el contexto de EsSalud.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de rituximab como alternativa de tratamiento para pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia de este dictamen es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.





II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento rituximab para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea. Así, la Dra. Maria Teresa Bojorquez Rivera y el Dr. Rubén Caparó Oblitas del servicio de Pediatría Especializada del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, y el Dr. Juan Enrique Toro Pérez del servicio de Clínica Pediátrica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico Rituximab según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Edgardo Rebagliati



P	Pacientes pediátricos de cualquier edad con enfermedad neurológica autoinmune que no respondan a tratamiento de primera línea con inmunoglobulina, pulsos corticoides y/o plasmaféresis
I	Tratamiento con Rituximab 375mg/m ² por dosis por 4 dosis en infusión endovenosa
C	Tratamiento con inmunoglobulina, pulsos de corticoides y plasmaféresis
O	Rituximab es efectivo y seguro como inmunoterapia de segunda línea en pacientes con encefalitis autoinmune que fallan a la primera línea de la terapia, hay mejoría funcional del paciente en base a escala de ranking modificada, así mismo mejora calidad de vida, reduce crisis convulsiva

Tabla 2. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Fármaco terapéutico de la Red Asistencial Almenara del ESSALUD

P	Niños con encefalitis autoinmune activa y epilepsia 2ria
I	Régimen de rituximab seguido con ciclos de inmunoglobulina junto a metilprednisolona
C	Ciclofosfamida + metilprednisolona

O	Remisión clínica, seguridad
---	-----------------------------

Luego de reuniones técnicas con especialistas incluidos en el equipo redactor, además de representantes del equipo evaluador del IETSI, se combinaron los términos de las preguntas PICO originales en una sola, por corresponder en términos generales a la misma población e intervención, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 3. Pregunta PICO consensuada con especialistas.

P	Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a inmunoglobulina intravenosa, pulsos de corticoides y plasmaféresis ¹
I	Rituximab 375 mg/m ² / infusión endovenosa semanal x 4 semanas
C	Continuar con la inmunoterapia de primera línea Placebo
O	Sobrevida global Calidad de vida Secuelas neurológicas Eventos adversos

¹ Según los diversos estudios, un tratamiento inicial es considerado refractario si no ocurre mejoría clínica después de los 10 días a 4 semanas siguientes al inicio de la inmunoterapia (5,14,28).

B. ASPECTOS GENERALES

La Encefalitis se refiere a un trastorno inflamatorio del cerebro que resulta en un estado mental alterado, convulsiones, o problemas en el funcionamiento del cerebro. Es de progresión rápida (menos de 6 semanas) y su incidencia estimada en países industrializados de occidente (Finlandia, EEUU, Jutlandia, Inglaterra, Francia, Grecia, Canadá, Eslovenia) es de 6.3 a 7.4 casos por 100,000 habitantes (adultos y niños) por año y aproximadamente 10.5 a 13.8 casos por 100,000 niños por año (1,2).

Las causas de encefalitis mayormente reconocidas son las de origen infeccioso (3); no obstante, recientemente se ha descubierto que un 4% de las encefalitis son el resultado de la producción de anticuerpos que atacan los receptores neuronales y proteínas de superficie de las células involucradas en la transmisión sináptica, plasticidad, o excitabilidad neuronal (1,4). En la tabla 4 se detallan los anticuerpos asociados al diagnóstico de encefalitis autoinmune.

De acuerdo al algoritmo para el diagnóstico de encefalitis autoinmune propuesto por Graus et al., inicialmente todos los casos de encefalitis autoinmune son clasificadas como sospechosas de acuerdo los siguientes criterios de diagnóstico:



El inicio subagudo (menos de 3 meses) de déficit de memoria a corto plazo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos.

Al menos uno de los siguientes:

Signos focales nuevos del sistema nervioso central (SNC)

Convulsiones no explicadas por un trastorno convulsivo conocido previo

Pleocitosis (recuento de leucocitos > 5 células por mm^3) en análisis de LCR.

Hallazgos sugestivos de encefalitis por resonancia magnética nuclear (RMN)

Exclusión razonable de causas alternativas.



De acuerdo a la presentación clínica y los hallazgos de la RMN y/o detección de anticuerpos, la encefalitis autoinmune es clasificada como probable o definitiva para un síndrome específico (3).

Tabla 4. Anticuerpos en el diagnóstico de encefalitis autoinmune.* Tabla modificada de Graus et al. (3)

Anticuerpos intracelulares	contra antígenos	Síndrome
Hu (ANNA1)		Encefalitis límbica
Ma2		Encefalitis límbica
GAD		Encefalitis límbica
Anticuerpos contra los receptores sinápticos		Síndrome
Receptor NMDA		Encefalitis anti-NMDAR
Receptor AMPA		Encefalitis límbica
Receptor GABA _B		Encefalitis límbica
Receptor GABA _A mGlu5		Encefalitis Encefalitis
Receptor Dopamina 2		Encefalitis de ganglios basales
Anticuerpos contra los canales iónicos y otras proteínas de la superficie celular		Síndrome
LG11		Encefalitis límbica
CASPR2		Síndrome de Morvan o encefalitis límbica
DPPX		Encefalitis
MOG		Encefalomiелitis diseminada aguda (EDA)
Aquaporin 4		Encefalitis
GQ1b		Encefalitis del tallo cerebral de Bickerstaff

* Se incluyó la Encefalomiелitis diseminada aguda (EDA) porque la presentación clínica puede ser similar a la de otros desordenes de encefalitis autoinmune, no obstante este síndrome a menudo es provocado por una infección viral o vacunación. No se incluyó la encefalopatía de Hashimoto porque su existencia está bajo discusión, sin embargo en la práctica clínica es parte del diagnóstico diferencial de las encefalitis autoinmunes. No se incluyó la encefalitis de Rasmussen porque usualmente sigue un curso más crónico y los síntomas iniciales o predominantes son diferentes a los de las encefalitis autoinmunes descritas.

La encefalitis autoinmune más estudiada y la más común en la población pediátrica es la encefalitis por autoanticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR); habiéndose reportado frecuencias de hasta 65% en pacientes con edades ≤ 18 años. Asimismo, alrededor del 80% de los casos de encefalitis anti-NMDAR son mujeres (5–8).

El receptor NMDA consiste en dos subunidades, NR1 y NR2, y es de gran importancia en el proceso de memoria y aprendizaje. El proceso de transmisión de la información a nivel neuronal se lleva a cabo cuando pequeñas cantidades de neurotransmisores, en este caso el glutamato, son liberadas y se unen al receptor NMDA (9). Los anticuerpos que causan la encefalitis anti-NMDAR bloquean el sitio de unión del glutamato en la subunidad NR1 del receptor NMDA afectando los procesos de memoria, aprendizaje y conducta (10).

La incidencia exacta de las encefalitis anti-NMDAR es desconocida a nivel mundial. Un estudio multicéntrico en el Reino Unido encontró que el 4% de los pacientes con encefalitis tenían anticuerpos anti-NMDAR, siendo este síndrome la segunda causa de encefalitis mediadas inmunológicamente, después de la EDA y por delante de todas las encefalitis mediadas por anticuerpos (encefalitis autoinmune) (4). Del mismo modo, otro estudio de encefalitis realizado en California en pacientes menores de 30 años, reportó que la encefalitis anti-NMDAR (41%) fue el principal síndrome detectado dentro todos los casos con etiología identificada, teniendo una frecuencia cuatro veces mayor que el del virus herpes simple 1 (HSV-1), el virus del Nilo occidental (WNV), y el virus varicela-zoster (VZV) (7). El hallazgo de más de 400 casos de encefalitis anti-NMDAR por Dalmau et al. en un periodo de tres años, indica que estos trastornos no son poco frecuentes sino que existe un sub-registro (5).

La encefalitis anti-NMDAR, a menudo, se encuentra asociado a los teratomas ováricos; no obstante, estos se presentan con menor frecuencia en la población pediátrica (en un 30% de las mujeres menores de 18 años y en un 9% de niñas menores de 14 años) (6,11).

Con respecto al manejo, no existe tratamiento estandarizado para la encefalitis autoinmune (5). Kneen et al. en su guía de consenso "Manejo de la encefalitis viral sospechosa en niños – Guía Nacional de la Asociación de Neurólogos Británicos y del Grupo Británico de alergia pediátrica, inmunología e infección" recomiendan la inmunoterapia temprana y la extirpación del tumor en caso de existirlo. Asimismo señalan que el tratamiento óptimo para la encefalitis anti-NMDAR está todavía siendo desarrollado pero que estrategias inmunosupresoras con altas dosis de corticoesteroides intravenosos, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis están siendo usadas en estos pacientes (12).

El tratamiento usado con mayor frecuencia para la encefalitis anti-NMDA en los estudios o reportes de casos es el propuesto por Dalmau et al. (2011):

- Terapia de primera línea: Inmunoglobulina intravenosa (0.4 g/kg por día por 5 días) y metilprednisolona (1g/día por 5 días). La plasmaféresis es más difícil de hacer en niños, pacientes poco cooperativos o con inestabilidad autonómica.
- Terapia de segunda línea: si no hay repuesta a la terapia de primera línea después de los 10 días. En adultos, incluye rituximab (375 mg/m² cada semana por 4 semanas) combinado con ciclofosfamida (750 mg/m² dado con la primera dosis de rituximab), seguido por ciclos mensuales de ciclofosfamida. El tratamiento se discontinúa cuando los pacientes han tenido una recuperación clínica substancial, la cual es usualmente acompañada por una reducción de las concentraciones de anticuerpos anti-NMDAR en el LCR (5).

Con respecto a la inmunoterapia de segunda línea en pacientes pediátricos, Dalmau et al. no detallan un régimen, sin embargo mencionan que en ellos generalmente se usa una de estas dos drogas – principalmente rituximab (5).

En la tabla 5 se muestra una lista de tratamientos de primera y segunda línea y sus mecanismos de acción, respectivamente.

Tabla 5. Mecanismos de acción de tratamientos médicos para la encefalitis autoinmune (13)

Agente	Mecanismo de acción
Esteroides	Las propiedades anti-inflamatorias e inmunosupresoras ayudan a prevenir el daño del SNC
Inmunoglobulina intravenosa	Mecanismo no completamente entendido; reduce la proliferación de células T y los niveles de citoquinas y suprime la diferenciación de las células B; puede también resolver efectivamente las convulsiones refractarias
Plasmaféresis	Elimina anticuerpos y mediadores inflamatorios como citoquinas en el suero
Rituximab	Reduce los anticuerpos del SNC, incluyendo las células B
Ciclofosfamida	Disminuye la inmunidad celular y humoral


Es importante mencionar que si bien existen estudios observacionales que han demostrado un beneficio del uso de la inmunoterapia de primera línea, con respecto al no uso de ésta, en población adulta y pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune (14,15), no se han realizado ensayos clínicos que comprueben el beneficio individual de los tratamientos que forman parte de la inmunoterapia de primera línea. Es decir, no existe suficiente evidencia científica que soporte la efectividad de la inmunoglobulina intravenosa con respecto al placebo u otros tratamientos estándares.

La respuesta a las inmunoterapias en los pacientes con encefalitis autoinmune generalmente ha sido reportada con descripciones cualitativas pero también se ha hecho uso de la Escala de


Rankin modificada (MRS), la cual valora el grado de discapacidad física y se divide en 7 niveles, desde 0 (sin síntomas) hasta 6 (muerte) (8).

Tabla 6. Descripción de la Escala de Rankin modificada (MRS). (16)

Puntaje MRS		Descripción
0	Asintomático	
1	Muy leve	Sin discapacidad a pesar de los síntomas. Pueden realizar tareas y actividades habituales, sin limitaciones.
2	Leve	Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero pueden valerse por sí mismo, sin necesidad de ayuda.
3	Moderada	Requieren algo de ayuda, pueden caminar solos.
4	Moderadamente grave	Incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades sin asistencia.
5	Grave	Postrado, incontinente. Requieren asistencia continua.
6	Muerte	



Las recaídas después de la inmunoterapia se producen en aproximadamente 25% de los pacientes pediátricos² (8). La respuesta a la inmunoterapia puede ser prolongada (meses) y variable, y a menudo requiere de la contribución de un equipo multidisciplinario que incluye rehabilitación física y manejo psiquiátrico de síntomas conductuales prolongados. Algunos pacientes se recuperan completamente, mientras que otros fallecen o tienen una secuela neurológica permanente (17).



Según estudios, hasta el año y medio de haber llevado a cabo la inmunoterapia o la extirpación, alrededor del 75% de pacientes se recupera completamente o parcialmente (puntaje MRS 0-2); mientras que todos los demás pacientes presentan discapacidad moderada a severa (puntaje MRS 3-5) o fallecen (4-6%) (puntaje MRS 6) (6,11,14). Las causas más comunes de muerte son la arritmia, el estado epiléptico, la progresión del tumor y complicaciones durante los cuidados intensivos (5,11).

Se ha descrito que un 44% de pacientes no responden al tratamiento de primera línea (14), debido a lo cual el uso de Rituximab como alternativa al tratamiento convencional (continuar con la primera línea) en pacientes refractarios a la terapia de primera línea se viene reportando con mayor frecuencia (6,11,14,18,19).

² Una recaída es definida como un nuevo inicio de síntomas o empeoramiento de los síntomas pre-existentes después de al menos dos meses de la mejoría clínica o estabilización (14,25).

La detección de tres casos de encefalitis autoinmune en niños en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins y el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, quienes fueron refractarios a la inmunoterapia de primera línea, motivaron la formulación de la pregunta PICO planteada en el presente documento, cuyo objetivo es evaluar la seguridad y eficacia de Rituximab en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea (inmunoglobulina intravenosa, pulsos con corticoides y plasmaféresis), en comparación con la continuación de la inmunoterapia de primera línea o placebo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: RITUXIMAB

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une al antígeno CD20 localizado en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros. Este antígeno se encuentra tanto en células B normales como malignas. Tras la unión a CD20, rituximab destruye las células B. Los posibles mecanismos de lisis celular incluyen la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC); debido a ello es usado para el tratamiento de síndromes linfoproliferativos crónicos de estirpe B, en enfermedades autoinmunes y en otras entidades donde hay proliferación de linfocitos B (20). Esta droga se encuentra en la lista de medicinas esenciales de la Organización Mundial de la Salud (21) y su precio internacional para el 2014 fluctuó entre los \$159 - \$2,480 dólares por vial (22).



Rituximab no está aprobado para el uso en la encefalitis autoinmune ni por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA), ni por la agencia europea de medicamentos (EMA) (20,23), y es utilizado fuera de indicación (indicaciones fuera de etiqueta, *off-label*) en el tratamiento de esta enfermedad.

Los eventos adversos descritos en población pediátrica con enfermedades autoinmunes o inflamatorias del SNC, son: reacciones relacionadas a la infusión, incluyendo rash, fiebre y anafilaxis, y síndromes por infecciones tales como colitis o retinitis por citomegalovirus (CMV), síndrome de shock tóxico por estafilococo, daño cerebral por hipoxia y shock, enteritis por *Salmonella* o *Clostridium*, neumonía, entre otros síndromes que pueden llegar a ser letales por complicaciones (24,25).

En ESSALUD, el tratamiento médico para la encefalitis autoinmune se basa en el uso de corticoides (metilprednisolona) e inmunoglobulina intravenosa, así como también la plasmaféresis. Rituximab no está incluido en el petitorio farmacológico de ESSALUD para esta condición clínica.

En el mercado peruano, Rituximab cuenta con registro sanitario vigente para las siguientes presentaciones:

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
BE01025	MABTHERA 100 mg/10 mL	Concentrado para solución para infusión	13/10/2020
BE00745	MABTHERA 100 mg/10 mL	Concentrado para solución para infusión	5/10/2020
BE00614	MABTHERA 100 mg/10 mL	Concentrado para solución para infusión	15/5/2019
BE01024	MABTHERA 1400 mg/11.7 mL	Solución inyectable	14/9/2020
BE00668	MABTHERA 500 mg/50 mL	Concentrado para solución para infusión	11/12/2019
BE01026	MABTHERA 500 mg/50 mL	Concentrado para solución para infusión	13/10/2020
BE00741	MABTHERA 500 mg/50 mL	Concentrado para solución para infusión	24/9/2020
BE00553	REDITUX 100mg/10mL	Concentrado para solución para infusión	17/10/2018
BE00551	REDITUX 500mg/50mL	Concentrado para solución para infusión	14/10/2018

El precio de la presentación vial por 50 ml es de aproximadamente 2469 soles y de la presentación vial por 10 ml es de 533 soles (22). El precio del tratamiento de segunda línea propuesto por los médicos solicitantes sería de 9876 soles por paciente (4 dosis).



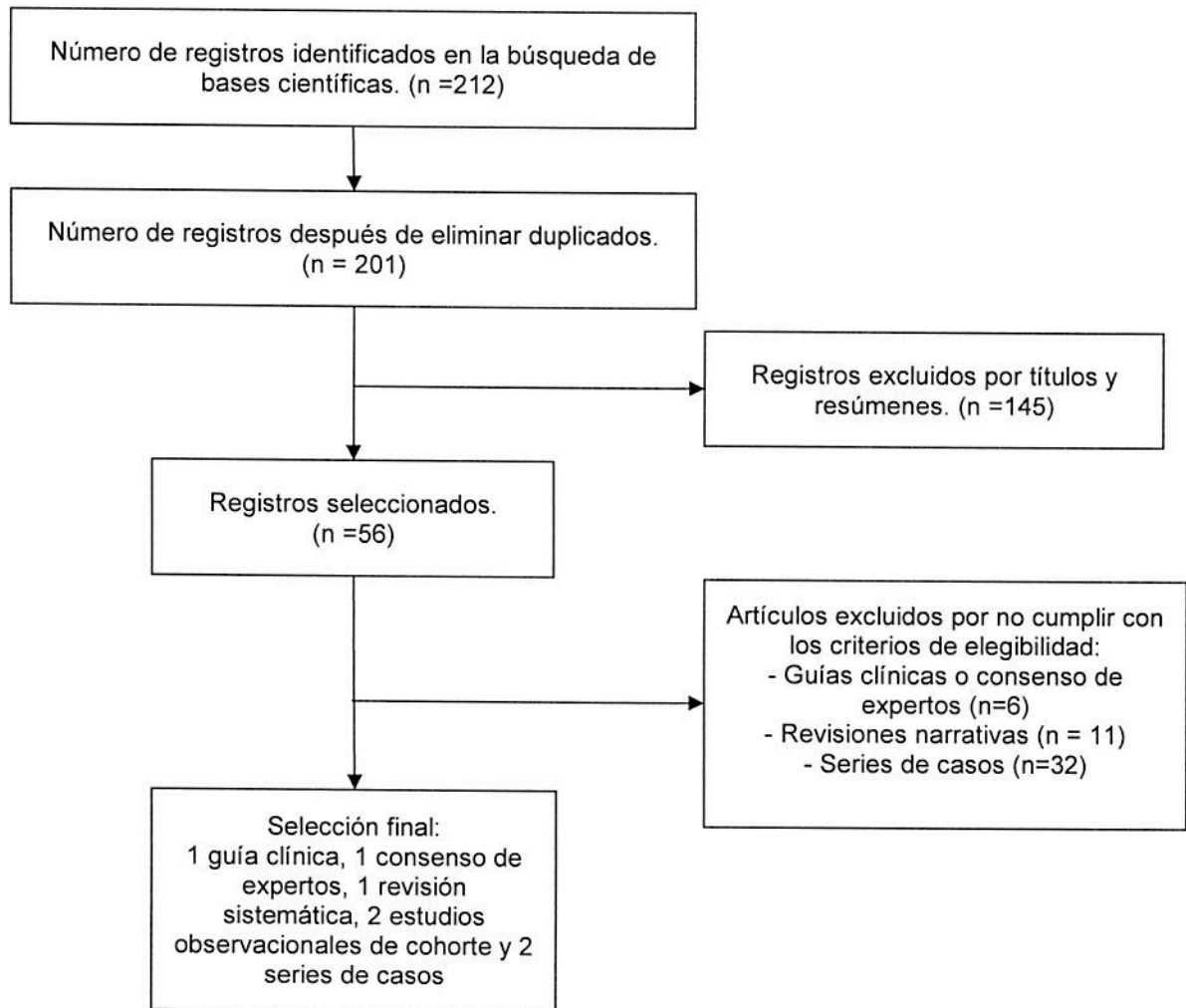
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica o consenso de expertos que contengan recomendaciones del tratamiento de pacientes con encefalitis autoinmune. Los criterios de elegibilidad para los estudios incluidos fueron los siguientes: pacientes con encefalitis autoinmune, en los que se haya evaluado los efectos de la inmunoterapia de segunda línea con rituximab y cuyos desenlaces hayan sido reportados como remisión clínica o respuesta favorable utilizando la escala de Rankin modificada y/o eventos adversos. Debido al escaso número de estudios observacionales, se incluyeron estudios de series de casos en población pediátrica con un mínimo de 20 niños tratados con rituximab y que aportaran información relevante sobre la inmunoterapia de segunda línea. Las revisiones narrativas no fueron consideradas en el presente dictamen. Se incluyeron estudios en idiomas inglés y español. Debido a la que la enfermedad ha sido recientemente descrita, no se estableció un límite de antigüedad en la búsqueda.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de rituximab, en comparación a la terapia de primera línea (inmunoglobulina intravenosa, pulsos de corticoides y plasmaféresis) o placebo, como tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea. No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados por lo que se incluyeron resultados de estudios observacionales y series de casos que aportaran información relevante.

Guías de práctica clínica (GPC): Se incluyó la guía para el manejo de la encefalitis viral sospechosa en niños realizada por British Infection Association (BIA), y la guía de consenso sobre el manejo de la encefalitis mediada por anticuerpos desarrollado por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Australasia (ASID), el Colegio de Medicina de Emergencia de Australasia (ACEM), la Asociación de Neurólogos de Australia y Nueva Zelanda (ANZAN) y la Asociación de Salud Pública de Australia (PHAA).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS): No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que hayan evaluado la eficacia y costo-efectividad de rituximab frente a otras terapias o placebo en pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea.

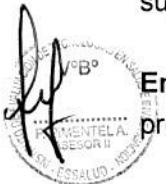
Revisiones sistemáticas (RS): Se encontró una revisión sistemática acerca de la inmunoterapia en la encefalitis autoinmune asociada a los anticuerpos contra antígenos de superficie celular.

Ensayos clínicos: No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la pregunta PICO.

Estudios observacionales: Se incluyeron dos estudios de cohorte que evaluaron la eficacia de la inmunoterapia de segunda línea en pacientes con encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea.

Series de casos: Se incluyeron dos series de casos en los que se usó rituximab en población pediátrica con encefalitis autoinmune.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: Se encontró un ensayo clínico no publicado relacionado con la pregunta PICO de este dictamen.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

Kneen et al., 2012 - "Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines" (12)

Es una guía para el manejo de la encefalitis viral sospechosa en niños realizada por British Infection Association (BIA), que incluye una sección sobre el manejo de la encefalitis autoinmune.

La guía utilizó el instrumento de gradación GRADE para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida de A a D, y la calidad de la evidencia que soporta la recomendación de I a III.

Dentro de la sección de circunstancias especiales responde a la siguiente pregunta ¿Qué diferencia hay en la presentación y manejo de encefalitis mediada por anticuerpos?, con las siguientes recomendaciones:

Aunque los tumores ocurren con menos frecuencia en niños, todos los paciente con encefalitis asociadas a anticuerpos contra VGKC o NMDAR deben tener un tamizaje para neoplasia (C, III: débilmente recomendado: buscar alternativas; basado solo en opinión de expertos), y vigilancia prolongada (C, III)

El tamizaje anual de tumores debe ser llevado a cabo en pacientes con encefalitis anti-NMDAR, especialmente si el paciente tiene una respuesta pobre a la terapia o si hay recaídas (B, III: recomendado, pero otras alternativas pueden ser aceptables; basado solo en opinión de expertos)

La supresión inmune temprana y la extirpación del tumor deben ser llevadas a cabo cuando sea posible (B, III)

Esta GPC menciona que el tratamiento de pacientes con encefalitis anti-NMDAR aún está siendo estudiado pero que se ha reportado el uso de estrategias inmunosupresoras con altas dosis de corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. Describe además que rituximab ha sido usado con cierto éxito en pacientes con recaídas y refractarios a la inmunoterapia de primera línea, sin embargo no lo incluye explícitamente entre sus recomendaciones.

El puntaje de la calidad de información de esta guía utilizando el instrumento AGREE II (dominio 3: rigor en la elaboración) fue de 63%, lo que lo califica como una guía de alta calidad metodológica ya que utiliza un método sistemático para la búsqueda de la evidencia, describe los métodos utilizados para formular las recomendaciones, relación entre la evidencia y las

recomendaciones, y la existencia de una revisión externa de la guía antes de su publicación. Entre sus limitaciones se encuentra la descripción no esclarecida de los criterios de inclusión y exclusión, fortalezas y limitaciones de la evidencia, y la consideración por los autores de la actualización de la guía.

En general, esta guía hace recomendaciones débiles o en donde otras alternativas de tratamientos pueden ser aceptables, todas basadas únicamente en opinión de expertos. Esto resalta la gran necesidad de realizar ensayos clínicos para evaluar cuál es el tratamiento más eficaz para los pacientes con encefalitis autoinmune, especialmente en la población pediátrica.

Britton et al., 2015 – “Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand” (26)

El presente documento contiene metodología que se adhiere a un consenso de expertos más no es una guía de práctica clínica, sin embargo fue incluida el presente dictamen por incluir recomendaciones sobre el manejo de la encefalitis mediada por anticuerpos. Fue desarrollado por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Australasia (ASID), el Colegio de Medicina de Emergencia de Australasia (ACEM), la Asociación de Neurólogos de Australia y Nueva Zelanda (ANZAN) y la Asociación de Salud Pública de Australia (PHAA), utilizando como metodología la revisión literaria y la opinión de expertos.

Con respecto a la encefalitis mediada por anticuerpos, el documento recomienda la administración de terapia inmunosupresora, y que esta debe ser indicada por un médico especialista en neurología. Además recomienda realizar la investigación sobre la existencia de un tumor subyacente y en caso exista, este debe ser extirpado.

Señala que la evidencia sobre el beneficio de la terapia inmunosupresora en encefalitis anti-NMDAR se está incrementando y que estrategias similares son recomendadas para otra encefalitis mediadas inmunológicamente, citando dos estudios realizados por Titaluer et al. y Dale et al., los cuales serán discutidos en la sección Estudios de cohorte y Series de casos.

Cabe recalcar que además de ser un consenso de expertos no describen con claridad una metodología para la búsqueda de la evidencia y para formular las recomendaciones; no realizan una graduación de las recomendaciones, ni una revisión externa del documento antes de su publicación. Tampoco describen los criterios de inclusión y exclusión para la elaboración del documento, ni las fortalezas y limitaciones de la evidencia. Debido a ello, este documento tiene una baja calidad en el rigor de la elaboración por lo que sus recomendaciones tienen que ser analizados con precaución.

Es de considerar que las recomendaciones presentadas en este documento son muy generales (no se menciona una inmunoterapia específica) y que se asemejan a las establecidas en la guía previamente descrita (Kneen et al., 2012).

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Nosadini et al., 2015 – “*Inmune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review*” (8)

Es una revisión sistemática acerca de la inmunoterapia en la encefalitis autoinmune asociada a los anticuerpos contra antígenos de superficie celular incluyendo el NMDAR, la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI1), la proteína símil 2 asociada a contactina (Caspr2), el receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), el receptor del ácido γ -aminobutírico A (GABAAR), el receptor del ácido γ -aminobutírico B (GABABR), receptor de glicina (GlyR) y otros antígenos raros, realizada con el fin de apreciar el uso, tipo y la eficacia del inmuno-tratamiento para la encefalitis autoinmune.

La búsqueda sistemática fue llevada a cabo en Setiembre del 2015, y la estrategia de búsqueda varió de acuerdo a cada síndrome, considerando estudios de seguimientos largos en los síndromes más comunes: mayor a 30 pacientes para encefalitis anti-NMDA; mayor o igual a 5 pacientes para encefalitis anti-Caspr2, anti-GABABR y anti-GlyR; mayor o igual a 4 pacientes para anti-LGI1; y todos los estudios disponibles para los demás.

Nosadini et al. no identificaron ensayos clínicos aleatorizados en encefalitis autoinmune, y señalaron que la evidencia disponible fue mayormente basada en estudios retrospectivos. Mencionaron además, que el reporte de los desenlaces clínicos varió entre los estudios, utilizándose mRS o descripciones cualitativas en la mayoría de ellos.

Con respecto a la inmunoterapia de segunda línea señalaron que ésta fue usualmente administrada cuando la inmunoterapia de primera línea falló en producir un beneficio al paciente, o cuando la enfermedad fue severa o cuando hubo recaídas. Los tratamientos de segunda línea incluyeron rituximab, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetilo, metotrexato o tacrolimus.

En la revisión sobre encefalitis anti-NMDAR, incluyeron 8 artículos publicados entre el 2008 y el 2015. Uno de ellos fue prospectivo (Titulaer et al, 2013) y los otros fueron series de casos retrospectivas. Nosadini et al. señalaron al estudio de Titulaer et al. como el único que evaluó el beneficio de la terapia de segunda línea versus no segunda línea en pacientes con encefalitis anti-NMDAR, el cual será descrito en la sección de estudios de cohorte. Del mismo modo, señalaron que en una reciente serie de casos pediátricos (Tatencloux et al., 2015), el autor

sugirió el uso del tratamiento intratecal con metotrexato y metilprednisolona como alternativa en la terapia de la enfermedad refractaria a la inmunoterapia de primera y segunda línea (rituximab, azatioprina).

El estudio concluye que el uso de la inmunoterapia de segunda línea fue mayormente asociado con respuestas favorables y con una menor proporción de recaídas, aunque los resultados estuvieron influenciados por el sesgo de severidad, pues los pacientes más enfermos fueron los que tuvieron más probabilidad de recibir la inmunoterapia de segunda línea.

La revisión sistemática cuenta con muchas limitaciones con respecto a su metodología: no refiere estrategia ni términos de búsqueda, revisión por pares, lista de estudios excluidos. Tampoco evaluó la calidad de los estudios incluidos y formuló conclusiones basadas en ello; obteniendo un puntaje con el instrumento Amstar (utilizado para evaluar la calidad metodológica de una revisión sistemática) de 2/9. Entre las limitaciones señaladas por el autor se encuentran el número limitado de pacientes, el diseño de los estudios (retrospectivos con protocolos no estandarizados), los sesgos y la diversidad de las medidas de los desenlaces clínicos.

La importancia de esta revisión sistemática radica en el hecho de que los autores no identificaron evidencia científica sobre la eficacia de rituximab en pacientes con encefalitis autoinmune. Asimismo, es importante mencionar que las conclusiones emitidas en esta revisión, se basan básicamente en series de casos con un número limitado de pacientes, pues, como se hizo mención, la encefalitis autoinmune es una enfermedad recientemente identificada, en la cual aún no existen ensayos clínicos aleatorizados. Debido a ello, la revisión sistemática descrita no pudo responder la pregunta PICO del presente dictamen.



iii. ESTUDIOS DE COHORTE

Titulaer et al., 2013 – “*Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study*” (14)

El objetivo de estudio fue evaluar la eficacia de la inmunoterapia y su respuesta a largo plazo en pacientes con encefalitis anti-NMDAR.

Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo, llevado a cabo en el periodo 2007 – 2012, en donde todos los pacientes con encefalitis anti-NMDAR fueron evaluados al comienzo de los síntomas y a los 4, 8, 12, 18 y 24 meses usando la Escala de Rankin modificada (mRS).

Los anticuerpos NMDAR fueron determinados en suero o líquido cefalorraquídeo en pacientes vistos en los Hospitales de las Universidades de Pensilvania y Barcelona, o pacientes cuyas muestras fueron enviadas a estas instituciones para su estudio. Las muestras fueron confirmadas por criterios inmunohistoquímicos. Todos los pacientes confirmados fueron incluidos en el estudio con la condición de que dispongan de información clínica.

El tratamiento inicial incluyó la inmunoterapia de primera línea (esteroides, inmunoglobulina intravenosa y/o plasmaféresis) y/o la extirpación del tumor (cuando era aplicable). Los pacientes que no mostraron una mejoría sostenible dentro de las 4 primeras semanas y que continuaban teniendo un puntaje mRS de 4 fueron considerados refractarios al tratamiento inicial y en ellos se evaluó la eficacia de la inmunoterapia de segunda línea (rituximab, ciclofosfamida, o ambos) mediante la comparación de resultados a largo plazo entre el grupo que recibió la inmunoterapia de segunda línea (grupo expuesto) y el grupo que no la recibió (grupo no expuesto: no recibieron tratamiento adicional o repitieron el tratamiento de primera línea). La decisión de quien recibía el tratamiento y quien no, dependía de los médicos, el consentimiento de la familia y la disponibilidad de las drogas. Los pacientes que tuvieron un periodo de seguimiento menor a cuatro meses fueron excluidos del estudio. Se definió como recaída al nuevo comienzo o empeoramiento de síntomas después de al menos dos meses del mejoramiento o la estabilización.

Los factores predictores de una respuesta favorable (mRS de 0-2) fueron determinados usando modelos mixtos lineales.

Remisión clínica (mRS 0-2)

Se estudiaron 577 pacientes, incluyendo 212 niños (< 18 años). De los 221 pacientes refractarios a la inmunoterapia de primera línea, 125 (57%) recibieron inmunoterapia de segunda línea. Durante los primeros 24 meses de seguimiento, 84/125 (67.2%) pacientes que recibieron la inmunoterapia de segunda línea alcanzaron un mRS de 0-2, mientras que en los pacientes que no recibieron inmunoterapia, 49/96 (51.0%) alcanzaron un puntaje de mRS de 0-2 (mediana 10 y 15 meses respectivamente). A los 24 meses de seguimiento 43/55 (78%) y 32/58 (55%) tenían un resultado favorable respectivamente.

De acuerdo al análisis multivariado, los pacientes refractarios a la inmunoterapia de primera línea que recibieron inmunoterapia de segunda línea tuvieron 2.69 veces mayor probabilidad de tener una respuesta favorable en comparación a los pacientes que no la recibieron (OR=2.69, IC95% 1.24-5.80, p=0.012). Otros predictores de una respuesta favorable fueron no admisión en UCI, tratamiento temprano y mayor tiempo de seguimiento.

En pacientes pediátricos, 82/177 (46%) falló a la inmunoterapia de primera línea y el efecto de la inmunoterapia de segunda línea no fue significativo (OR=3.35, CI 0.86-12.98, p=0.081).

Recaídas

En toda la población, se observó una menor frecuencia de recaídas en pacientes sin tumores que recibieron inmunoterapia de segunda línea ($p=0.007$) en comparación a los que no la recibieron. Asimismo, la introducción de inmunoterapia durante las recaídas redujo la frecuencia de las recaídas subsecuentes ($p=0.038$).

Eventos adversos

Los autores señalan que, en general, la inmunoterapia de segunda línea fue bien tolerada; reportándose solo 2 pacientes con efectos adversos graves debido a rituximab: una reacción anafiláctica y una infección en toda la población.

Análisis crítico

De acuerdo a lo mencionado por los autores, los pacientes seguían mejorando hasta 18 meses luego del inicio de síntomas; esto explicaría por qué un 78% de los pacientes que recibieron rituximab tuvieron un resultado favorable en un tiempo mayor o igual a los 24 meses, comparado a un 67% en pacientes que fueron seguidos por un tiempo menor a 24 meses.

En este estudio el efecto individual de cada tratamiento (por ejemplo, plasmaféresis versus inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis vs rituximab) no pudo ser evaluado debido a que la respuesta clínica de un paciente asociado a un tratamiento impactaba directamente sobre la decisión del médico.

La principal limitación de este estudio de cohorte fue la falta de ciego y de aleatorización en la selección del grupo expuesto (quienes recibieron la inmunoterapia de segunda línea) y del grupo no expuesto (quienes no la recibieron) ya que esto dependió mucho de la decisión de los médicos, el consentimiento de la familia y la disponibilidad de las drogas. A pesar de que los autores mencionan que ambos grupos fueron clínica y demográficamente similares, no se puede descartar el sesgo por severidad de casos; en otras palabras, los pacientes que reciben la inmunoterapia de segunda línea a menudo son los casos refractarios a la inmunoterapia de primera línea y los más severos, por lo que, sumado a la falta de un protocolo de tratamiento predefinido, puede resultar, por ejemplo, en un mayor número de ciclos o dosis en el grupo de expuesto.

Con respecto al grupo de comparación utilizado en el estudio, el escenario requerido para responder con certeza la pregunta PICO es el de una comparación entre la inmunoterapia de segunda línea y la repetición de la inmunoterapia de primera línea, o la inmunoterapia de segunda línea y placebo. El juntar estos dos grupos comparativos y el no mencionar cuántos pacientes de cada uno de los dos grupos comparativos fusionados fueron incluidos, solo crea incertidumbre en el resultado, ya que no se sabe cuál de ellos fue el menos efectivo o si ambos tuvieron el mismo efecto (una menor frecuencia de resultados óptimos comparado a la inmunoterapia de segunda línea).

Si bien los resultados del estudio sugieren que la inmunoterapia de segunda línea es efectiva en pacientes refractarios a la inmunoterapia de primera línea con respecto a los que recibieron nuevamente inmunoterapia de primera línea o no recibieron inmunoterapia adicional; éstos no responden a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen, ya que no se evaluó la efectividad del rituximab como única droga para su uso como inmunoterapia de segunda línea, ni se probó que rituximab sea más efectivo que el tratamiento convencional (esteroides, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis). Cabe mencionar que en el análisis multivariado realizado solo en niños (menores de 18 años), la adición de la inmunoterapia de segunda línea en pacientes pediátricos refractarios a la inmunoterapia de primera línea no estuvo asociada significativamente a una mayor respuesta favorable.

Lee et al., 2016 – “Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort” (27)

El objetivo de este estudio de cohorte retrospectivo fue determinar la eficacia y seguridad de rituximab como inmunoterapia de segunda línea para la encefalitis límbica autoinmune e incluyó 80 pacientes adultos tratados con rituximab y 81 pacientes adultos sin rituximab del Registro coreano de encefalitis paraneoplásica y sináptica autoinmune durante el periodo 2012 – 2014.

La terapia de primera línea consistió en corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. Los pacientes recibieron rituximab 375 mg/m² semanalmente por 4 semanas después una respuesta incompleta a la terapia de primera línea o una recaída después de la primera inmunoterapia. Se definió como un estado funcional favorable a un puntaje mRS de 0-2 y estado funcional pobre en el peor estado neurológico a un puntaje mRS 4-6. En el análisis estadístico, la comparación de variables cuantitativas entre los grupos se llevó a cabo mediante la prueba t de Student y para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de Pearson X². Para el análisis multivariado se utilizó la técnica de regresión logística.

Remisión clínica (mRS 0-2)

Los pacientes refractarios que utilizaron rituximab (grupo expuesto) tuvieron una respuesta más favorable comparada a los pacientes refractarios que continuaron con la inmunoterapia de primera línea (grupo no expuesto) (60% vs 22%, p=0.001). El promedio de la duración del seguimiento fue de 25.1 ± 13.5 meses en el grupo rituximab, y de 22.5 ± 12.2 meses en el grupo que no recibió rituximab.

En el análisis multivariado, la respuesta parcial a la inmunoterapia de primera línea y el uso de inmunoterapias adicionales mensuales de rituximab (subsecuentes a los 4 ciclos iniciales semanales), estuvieron ambos asociados a una mejoría clínica y a una respuesta favorable. Un

puntaje mRS de 4-6 en el peor estado neurológico del paciente fue un factor predictivo para una respuesta no favorable al final del periodo de seguimiento.

Los autores concluyen que rituximab es efectivo como tratamiento de segunda línea para pacientes (adultos) con diagnóstico de encefalitis límbica autoinmune, especialmente para pacientes refractarios a la inmunoterapia de primera línea, y que esta eficacia es independientemente a los anticuerpos detectados en los pacientes.

Recaídas

En toda la población, la frecuencia de recaídas en el grupo rituximab fue de 10 (12.5%) y en el grupo que no recibió rituximab fue de 6 (7.4%).

Eventos adversos

Se observaron efectos adversos relacionados a la infusión en 5 (6.7%) pacientes, 4 con rash (grado 1) y 1 con disnea y palpitaciones (grado 2). Asimismo se reportaron infecciones en 9 (11.4%) de los pacientes, todos con neumonía (grado 3) en una mediana de 30 días (rango 2-60) después del inicio de rituximab. No se registraron efectos adversos graves (grado ≥ 4) o recurrentes.

Análisis crítico

Resalta el hecho de que los autores no describen los posibles factores de confusión y sesgos del estudio, ni las medidas adoptadas en el diseño para reducirlos. En su selección de pacientes incluyen todos los que tengan un periodo mínimo de seguimiento de 9 meses, no obstante no describe las características de los pacientes que fueron excluidos.

El estudio hace mención de las diferencias de las características clínicas entre el grupo expuesto y no expuesto (los pacientes en el grupo que recibió rituximab se encontraban aparentemente en una peor situación de salud comparada a los que no la recibieron), mas no detalla cómo repercute este sesgo de selección en los resultados. Un posible efecto de este sesgo, es la mayor proporción de recaídas observada en el grupo expuesto.

Entre las limitaciones se encuentran la falta de ciego, aleatorización en la selección del grupo expuesto y no expuesto, tratamiento estandarizado y protocolos de seguimiento. Estas limitaciones, al igual que el estudio de Titulaer et al., pueden resultar en un mayor número de dosis o ciclos de rituximab, y/o el uso de tratamiento adicionales antes, durante y/o después del inicio del tratamiento con rituximab en el grupo de expuestos pudiendo repercutir en los resultados (sesgo de observación).

Debido a que la población incluida en el estudio es adulta, este no responde nuestra pregunta PICO, dado que en la actualidad no existe evidencia científica de que los resultados en pacientes adultos con encefalitis autoinmune puedan ser extrapolados a la población pediátrica.

No obstante se incluyó en el presente dictamen para poder realizar una comparación de los eventos adversos serios reportados en adultos versus los reportados en niños (descritos en los siguientes dos estudios de series de casos).

iv. SERIE DE CASOS

Dale et al., 2014 – “Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory SNC disease” (24)

El objetivo de este estudio fue evaluar el beneficio y seguridad del rituximab en pacientes pediátricos (<18 años) con enfermedades autoinmunes o inflamatorias del sistema nervioso central.

Es un estudio retrospectivo y multicéntrico (15 centros pediátricos internacionales) en donde se evaluó el beneficio del uso de Rituximab comparando el estado de salud del paciente al iniciar la inmunoterapia con esta droga y al final del periodo de seguimiento (última visita documentada). Un mRS de 0-2 fue utilizado como marcador de un resultado favorable. Los autores también utilizaron una clasificación subjetiva del beneficio la cual incluyó las siguientes categorías: definitivo, probable, posible, sin beneficio y empeoramiento.

Se estudiaron un total de 144 niños (mediana de edad 8 años, rango 0.7-17; 103 mujeres), 39 de ellos con encefalitis anti-NMDAR, 32 con síndrome de opsoclonus-mioclonus-ataxia, 20 con trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, 18 con lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico y 35 con otros trastornos neuroinflamatorios.

Remisión clínica (mRS 0-2)

Rituximab en pacientes con encefalitis anti-NMDAR fue precedido en su mayoría por la siguiente inmunoterapia de primera línea: esteroides, inmunoglobulina intravenosa y/o plasmaféresis. La mediana de la duración de la enfermedad antes del uso de rituximab fue de 1.2 meses (0.6 – 61.2). La mediana de la duración del seguimiento después del inicio de rituximab fue de 15.6 meses (4.8 - 54). 16 pacientes tuvieron un beneficio definitivo, 16 probable, 6 posible y 1 ningún. La mediana del puntaje mRS al inicio del tratamiento con rituximab en estos pacientes fue de 4 (discapacidad moderadamente grave) y la mediana del puntaje mRS al final del periodo de seguimiento fue de 1 (discapacidad muy leve). Al inicio del tratamiento con rituximab 5% de los pacientes tenía un mRS de 0-2, mientras que, al final del periodo de seguimiento, 80% de ellos lo tuvo.

Eventos adversos

A continuación se detallan los efectos adversos atribuidos al uso de Rituximab en todos los pacientes del estudio (144 pacientes):

Reacciones relacionadas con la infusión: cualquiera (18 casos; 12.5%), grado 4 (3 casos de anafilaxis; 2%), grado ≤ 3 (15 casos; 10%: rash=6, fiebre=4, síntomas semejantes al resfriado común=2, taquicardia=2, dolor torácico=2, dolor de cabeza, bradicardia, hipotensión, ataque de pánico, sensación de temblor, edema facial, exacerbación de temblores (todos=1)

Infecciones: cualquiera (11 casos; 7.6%), grado 5 (muerte) (2 casos fatales; 1.4%: colitis por CMV complicado por una perforación intestinal, síndrome de shock tóxico por estafilococos), grado 4 (discapacidad) (2 casos; 1.4%: retinitis por CMV, shock y daño hipóxico cerebral), grado 3 (7 casos; 5%: neumonía=2, empiema, bronquiectasia, enteritis por salmonella, enteritis por *clostridium difficile*, mastoiditis (todos=1)

Es importante resaltar que los autores concluyen mencionando que rituximab mejora la respuesta clínica pero que su uso debería ser restringido a casos severos dado el riesgo de eventos adversos infecciosos manifestados en el estudio (7.6%).

Análisis crítico

Es importante mencionar que la evidencia de este estudio no es sólida. El diseño del estudio, al no incluir un grupo control, está sujeto a numerosos factores de confusión que pueden estar repercutiendo sobre los resultados. Por ejemplo, según lo mencionado por los autores, algunos pacientes pueden mejorar clínicamente independientemente al uso de inmunoterapia. Otro hecho es que la mayoría de pacientes recibió corticoides y otras inmunoterapias antes y después del inicio con rituximab, por lo que atribuir el beneficio terapéutico a esta droga es impreciso. Otras limitaciones del estudio fue el corto periodo de observación de los casos, ya que no permitió determinar los beneficios y riesgo a largo plazo.

Este artículo, si bien no responde a la pregunta PICO por no utilizar un grupo de comparación control y por no realizarse en pacientes refractarios a la inmunoterapia de primera línea, fue incluido en el presente dictamen por evaluar la seguridad de rituximab en una población pediátrica con enfermedades autoinmunes e inflamatorias del sistema nervioso.

Zekeridou et al., 2015 – “Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis”.

El objetivo del estudio fue describir el tratamiento y respuesta de niños y adolescentes con encefalitis anti-NMDAR.

Es un estudio retrospectivo que se llevó a cabo en el periodo 2007 – 2012 e incluyó 41 niños. Todos los pacientes recibieron terapia de primera línea (inmunoglobulina intravenosa, corticoesteroides y/o plasmaféresis) y 81% recibió inmunoterapia de segunda línea (rituximab o ciclofosfamida). Rituximab fue utilizado en 26 (72%) pacientes. Para calcular la mediana del tiempo de respuesta favorable y recuperación completa se utilizó el método de Kaplan-Meier y para determinar los valores predictivos se utilizó un modelo de regresión multivariado Cox.

Remisión clínica (mRS 0-2)

A los 24 meses de periodo de seguimiento, 83% de los pacientes logró una respuesta favorable ($mRS \leq 2$) y 56% una recuperación completa ($mRS=0$). La mediana de tiempo de respuesta favorable fue de 6 meses y la de recuperación completa de 24 meses. En el análisis multivariado, la edad > 12 años fue un predictor de una respuesta favorable y un puntaje mRS inicial ≤ 3 años fue un predictor de recuperación completa.

Asimismo, la mediana del tiempo de la primera a la segunda inmunoterapia fue de 26 días (rango 7-198 días) y la tasa de recaídas fue de 8%.

Eventos adversos

Se observaron 3 eventos adversos graves con el tratamiento de rituximab: una reacción alérgica severa en 2 pacientes y una sepsis severa con muerte a los 10 días de iniciado el tratamiento con rituximab.

Los autores resaltan la necesidad de realizar ensayos clínicos en casos pediátricos de encefalitis autoinmune para evaluar los posibles eventos adversos infecciosos y alérgicos por rituximab antes de su uso, y que además, determinen quienes deberían recibir la inmunoterapia de segunda línea (dado las diferentes respuestas para pacientes de diferentes edades), qué tratamiento de segunda línea debería ser administrado, y cuándo este tratamiento debería ser iniciado.

Análisis crítico

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran el diseño y el número limitado de casos incluidos, por lo que, al igual que el estudio de Dale et al., los resultados están sujetos a numerosos factores de confusión. Los autores mencionan, por ejemplo, que su estudio registra un menor número de ingresos a UCI comparado con otros estudios, lo cual podría estar reflejándose en el alto porcentaje de pacientes con recuperación completa (56% de los casos tuvieron una recuperación completa a los 24 meses).

Por otro lado, a diferencia de los estudios previamente descritos, en donde los resultados reportados corresponden a pacientes refractarios a la inmunoterapia de primera línea, este estudio reporta los resultados para todos los pacientes incluyendo los que recibieron inmunoterapia de primera línea únicamente y los que recibieron inmunoterapia de segunda línea (refractarios o no), lo cual puede afectar la proporción de pacientes con respuesta favorable al final del periodo de seguimiento, ya que, como se ha hecho mención anteriormente, los que no reciben la inmunoterapia de segunda línea o los que no son refractarios suelen ser los casos menos severos. Por el contrario, los resultados de los eventos adversos si fueron atribuidos a rituximab.

El estudio descrito si bien no responde la pregunta PICO por no utilizar un grupo de comparación control y por no realizarse en pacientes refractarios a la inmunoterapia de primera línea, fue seleccionado para evaluar la seguridad de rituximab y analizar los factores asociados a una respuesta favorable en población pediátrica con diagnóstico de encefalitis anti-NMDA. Destaca la asociación encontrada entre una edad mayor a 12 años y una respuesta favorable, y la presencia de eventos adversos serios en población pediátrica; resultados que sugieren que los desenlaces clínicos del tratamiento con rituximab en adultos no podrían ser extrapolados a la población pediátrica.

v. ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO O NO PUBLICADOS

Según la revisión realizada en la página de registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov a la fecha (Agosto 2016) se identificó el siguiente estudio respecto a la eficacia de rituximab en pacientes con encefalitis autoinmune:

A Pilot Study of the Use of Rituximab in the Treatment of Chronic Focal Encephalitis (NCT00259805).

Estudio de Fase I auspiciado por el Instituto de Investigación del Centro Médico Pacifico de California en colaboración con Genentech Inc, cuyo propósito fue evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de rituximab en el tratamiento de la encefalitis crónica focal, también llamada encefalitis de Rasmussen. Este estudio ha sido completado (periodo de reclutamiento del 2005 al 2008), no obstante sus resultados no han sido publicados.



V. DISCUSIÓN

No existe evidencia científica que permita concluir con certeza sobre la eficacia de rituximab, con respecto a la inmunoterapia de primera línea (corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis) o placebo, en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea, en términos de mayor calidad de vida y disminución de secuelas neurológicas. No se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados controlados que demuestren la eficacia de rituximab con respecto a las terapias utilizadas en primera línea, ni placebo. Las recomendaciones sobre el manejo de esta enfermedad se basan en opinión de expertos y los pocos estudios que soportan la efectividad de rituximab son, en su mayoría, series o reportes de casos.

La revisión sistemática descrita en el presente dictamen, cuya búsqueda sistemática fue llevada a cabo en Setiembre del 2015, no identificó evidencia científica sobre la eficacia de rituximab, en comparación al no uso de esta, en pacientes con encefalitis autoinmune. La mayoría de estudios incluidos en la revisión son series de casos retrospectivas, y en general todos los estudios se ven afectados por sesgos de selección y reporte. Se menciona que el único estudio en pacientes con encefalitis anti-NMDAR que evidencia el probable beneficio de la inmunoterapia de segunda línea en comparación al no uso de esta, en términos de mayor respuesta favorable y menor porcentaje de recaídas, es el estudio de Titulaer et al. El reciente estudio publicado por Lee et al. (2016) si bien es de naturaleza retrospectiva, es el único que evalúa la eficacia de rituximab en pacientes con encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea, en comparación al no uso de esta, no obstante no fue realizado en la población de interés.


Uno de los estudios presentados en el presente dictamen (Zekeridou et al.), reportó como factor predictor de resultados óptimos en población pediátrica, una edad mayor a 12 años, lo cual sumado a la diferencia de los eventos adversos entre la población pediátrica y la población adulta observada en los estudios descritos, sugieren que la respuesta clínica en niños varía con respecto a la población de adultos. En consecuencia, no se puede extrapolar los resultados de los estudios realizados en población adulta a población pediátrica.

En el estudio observacional de Titulaer et al. se evaluó la eficacia de la inmunoterapia de segunda línea (rituximab, ciclofosfamida o ambos) en comparación al no uso de esta (continuar con la inmunoterapia de primera línea o no recibir tratamiento adicional) en pacientes (población pediátrica y adulta) con encefalitis autoinmune (específicamente casos con encefalitis anti-NMDA) refractarios a la inmunoterapia de primera línea. Si bien es cierto, evidenció una respuesta favorable en los pacientes que usaron la inmunoterapia de segunda línea, esta no se puede atribuir únicamente al uso de rituximab. Debido a ello, los resultados de este estudio no evidencian que rituximab como única droga sea más eficaz que el tratamiento en la inmunoterapia de primera línea o el placebo en pacientes con encefalitis anti-NMDA


refractarios a la inmunoterapia de primera línea, no pudiendo así responder a la pregunta PICO.

En el estudio observacional de Lee et al. se evaluó la eficacia del rituximab en comparación a la continuación con la inmunoterapia de primera línea en pacientes adultos con encefalitis autoinmune límbica refractarios a la inmunoterapia de primera línea. Si bien evidenciaron una respuesta favorable en el grupo de pacientes que recibió rituximab, los resultados de su análisis multivariado sugieren que el uso de ciclos mensuales adicionales de rituximab (subsecuentes a los 4 ciclos iniciales semanales) estaría explicando la respuesta favorable y la mejoría clínica. Estos resultados no pueden ser extrapolados a una población pediátrica, en quienes optar por un protocolo de tratamiento más agresivo debería ser rigurosamente evaluado.

Ambos estudios observacionales tuvieron limitaciones en el diseño del estudio, mencionando en primer lugar la falta de ciego y de aleatorización en la selección de los pacientes que recibieron la inmunoterapia de segunda línea y los que no lo recibieron, ya que esta asignación dependía mucho de la respuesta clínica del paciente a los tratamientos, la decisión de los médicos, consentimiento de la familia, entre otros factores. Además también resalta la falta de un protocolo estandarizado que estableciera el orden o la combinación de tratamiento dentro de cada brazo de las cohortes.



Como se resalta la mayoría de pacientes que recibe inmunoterapia de segunda línea son los que generalmente se encuentran en un estado de salud más severo, debido a ellos son los que han recibido una mayor cantidad de tratamientos previos, durante y/o después del inicio del tratamiento con rituximab, y/o un mayor número de dosis o ciclos e rituximab. Al no ser controlados, los resultados de estos estudios deben ser tomados con precaución ya que generalmente existen muchos factores de confusión y sesgos que pueden estar influyendo los resultados.



Con respecto a las series de casos, estos fueron incluidos en el presente dictamen por evaluar la seguridad de rituximab en población pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune. En contraste a los estudios observacionales que incluyeron población adulta, estos estudios en niños reportaron eventos adversos graves debido al uso de rituximab, resultando en eventos de discapacidad, y/o muerte como consecuencia de infecciones.

Tanto Dale et al. como Zekeridou et al. registraron eventos adversos letales atribuidos a rituximab en sus pacientes pediátricos. Dale et et. reportaron reacciones relacionadas con la infusión en el 12.5% de sus pacientes, incluyendo anafilaxis, rash, fiebre, dolor torácico, entre otros, e infecciones en el 7.6% de sus pacientes, incluyendo muerte, retinitis por CMV, daño cerebral por hipoxia y shock, neumonía, entre otros. Del mismo modo, Zekeridou et al. reportaron una reacción alérgica severa en dos pacientes y una sepsis severa con muerte. Así,

ambos autores concluyen que existe una gran necesidad de realizar ensayos clínicos en encefalitis autoinmune para evaluar quienes deberían recibir la inmunoterapia de segunda línea, qué tratamiento de segunda línea debería ser administrado y cuando debería iniciar. Adicionalmente, Dale et al. recomienda el uso de rituximab en casos severos dado el riesgo de infecciones adversas manifestadas en su estudio.

Es importante mencionar que las metodologías empleadas en todos los estudios descritos en el presente dictamen fueron diversas, resaltando las siguientes limitaciones: falta de aleatorización, falta de ciego, falta de un protocolo estandarizado; y en el caso de las series de casos, la falta de un grupo de comparación.

Rituximab fue utilizado en la mayoría de casos después de la inmunoterapia de primera línea, pero los tiempos en el inicio fueron diversos, siendo su administración, en algunos estudios, tempranamente y en otros tardíamente; del mismo modo algunos estudios utilizaron dosis adicionales a las 4 recomendadas ya sea de mantenimiento o por recaídas, y otros utilizaron inmuno-tratamientos (ej. azatioprina o micofenolato mofetilo) adicionales a rituximab; todo esto repercutiendo directamente sobre los resultados. Además, la herramienta utilizada en todos los estudios para medir el desenlace clínico fue la Escala de Rankin modificada, la cual resulta en una medición muy subjetiva. Un buen indicador de la respuesta a rituximab hubiera sido, según recalcan algunos autores, un seguimiento de los niveles de inmunoglobulinas en el suero o títulos de anticuerpos. Asimismo, los únicos estudios observacionales encontrados, no pudieron responder nuestra pregunta PICO porque fueron realizados en población adulta (Lee et al.) o la intervención que evaluaron no consideró a rituximab como única droga (Titulaer et al.).

Los estudios descritos en el presente dictamen si bien no responden la pregunta PICO ayudan a plantear hipótesis a ser comprobadas en estudios controlados, especialmente en la población pediátrica, en quienes no existe consenso en cuanto a las dosis y régimen de la inmunoterapia de segunda línea. Además, el reporte de eventos adversos serios en niños, sugiere que se debe realizar una rigurosa evaluación sobre la eficacia y la seguridad de rituximab en estos pacientes. Mientras que esto no se lleve a cabo, la seguridad de rituximab en la población pediátrica es también incierta.

No existen guías de práctica clínica basadas en evidencia de alta calidad para el manejo de encefalitis autoinmune; en su lugar, se han desarrollado recomendaciones en base a la opinión de expertos, entre las cuales resaltan la extirpación de tumores en caso de presentarse, tamizaje anual de tumores, administración temprana de inmunoterapia, dosis de corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis como inmunoterapia de primera línea, y uso de rituximab y/o ciclofosfamida en pacientes con recaídas y refractarios a la inmunoterapia de primera línea; no obstante, debido a los eventos adversos de la ciclofosfamida, esta droga no es recomendada en pacientes pediátricos; sin embargo, se observó su uso en todos los estudios en niños previamente descritos.

Queda claro que rituximab es una droga cuya eficacia y seguridad en población pediátrica con diagnóstico de encefalitis autoinmune necesita ser evaluada en futuros ensayos clínicos. La escasa evidencia con respecto al tratamiento de este síndrome se debe al conocimiento reciente de la enfermedad, a su baja frecuencia y/o al subdiagnóstico; no obstante los resultados de los pocos estudios realizados en esta población plantean nuevas hipótesis, las cuales no deberían tardar en ser contestadas.

De los estudios descritos, resalta la presentación de la encefalitis autoinmune como una condición médica grave. En el estudio de Titulaer et al. 87% de los pacientes tuvieron un puntaje máximo mRS de 5 (discapacidad grave) y 77% fueron admitidos en UCI, mientras que en el estudio de Zekeridou et al. aproximadamente el 90% de los pacientes pediátricos tuvieron un mRS de 4 (discapacidad moderadamente grave) al inicio del tratamiento y 55% fueron admitidos en UCI.

En el contexto de ESSALUD y según lo mencionado por los especialistas que comparten la autoría de este dictamen preliminar, la encefalitis autoinmune se presenta como una condición grave, con riesgo de secuelas permanentes y mayormente asociada a la admisión en UCI, estimándose una ocurrencia de 8 a 10 casos por año entre el Hospital Rebagliati y el Hospital Almenara, 30% de ellos refractarios a la inmunoterapia de primera línea. Con respecto a los tratamientos alternativos a Rituximab en la inmunoterapia de segunda línea, los especialistas no recomiendan el uso de ciclofosfamida por sus potenciales efectos adversos en la población pediátrica (i.e. riesgo aumentado de cáncer e infertilidad), siendo Rituximab el tratamiento de elección en esta población.

Así, dada la gravedad de la enfermedad, la baja incidencia de esta, la gran proporción de pacientes refractarios a la inmunoterapia de primera línea y la falta de una alternativa dentro del petitorio farmacológico de EsSalud que tenga un mejor perfil de seguridad para esta condición en población pediátrica, los especialistas de la institución listados en el equipo redactor del presente dictamen preliminar recomiendan el uso de rituximab como alternativa de segunda línea por su potencial, aunque no probado, beneficio y mejor perfil de seguridad que el tratamiento alternativo con ciclofosfamida.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha, no existe evidencia suficiente sobre la eficacia científica de rituximab, con respecto a la inmunoterapia de primera línea (corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis) o placebo, en pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea, en términos de mayor calidad de vida y disminución de secuelas neurológicas.
- No se encontraron ensayos clínicos que hayan evaluado el uso de rituximab en la población de la presente evaluación de tecnología sanitaria. La GPC clínica encontrada para el tratamiento de este tipo de pacientes no incluye a rituximab dentro de sus recomendaciones. Del mismo modo, la única revisión sistemática identificada concluye que existe un aparente beneficio en el uso de la inmunoterapia de segunda línea con respecto al no uso de esta, pero que estos resultados se ven afectados por sesgos de selección y de reporte.
- El inicio temprano de la inmunoterapia y la extirpación del tumor en caso de haberlo son intervenciones recomendadas para el tratamiento de la encefalitis autoinmune, no obstante estas recomendaciones están basadas en opinión de expertos, asimismo, otras alternativas pueden ser aceptables (B, III).
- A la fecha, no existe un protocolo estandarizado para el tratamiento de encefalitis autoinmune en población pediátrica. En los estudios descritos en el presente dictamen, se hizo uso de diversos protocolos de inmunoterapia de segunda línea (dosis e inicio de rituximab, y uso de terapias concomitantes). Otras limitaciones en la información reportada son: el diseño del estudio (no controlados, sin ciego, sin aleatorización), el limitado número de pacientes, y las medidas subjetivas de desenlace clínico.
- Si bien es cierto el uso de inmunoterapia de segunda línea ha sido asociado con una respuesta favorable en pacientes con encefalitis autoinmune refractarias a la inmunoterapia de primera línea, con respecto a la continuación de la inmunoterapia de primera línea o no administrar ningún tratamiento adicional; estos resultados están influenciados por un sesgo de severidad, ya que los casos más severos son los que tienen más chances de recibir la inmunoterapia de segunda línea, y son los que, en su mayoría, han recibido una mayor cantidad de tratamientos previos, concomitantes o posteriores al inicio de rituximab.



- Con respecto a la seguridad del rituximab en pacientes pediátricos, se han reportado reacciones adversas relacionadas con la infusión e infecciones en mayor proporción que en la población adulta, así como también eventos adversos serios con consecuencias letales a causa de infecciones como colitis por citomegalovirus, síndrome de shock toxico por estafilococos y sepsis severa posterior a la presentación de infección pulmonar multirresistente; y se ha recomendado evaluar la seguridad de esta droga en población pediátrica mediante ensayos clínicos.
- A pesar que la evidencia es escasa y de baja calidad, los especialistas neurólogos que forman parte del equipo redactor del presente dictamen preliminar, sostienen que el uso de rituximab en pacientes pediátricos con encefalitis autoinmune es promisorio y que la proporción de eventos adversos serios es menor a las alternativas para la inmunoterapia de segunda línea. Señalan además que esta enfermedad se presenta como una condición severa, estimándose una ocurrencia de 8 a 10 casos por año en el contexto de EsSalud.
- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de rituximab como alternativa de tratamiento para pacientes pediátricos con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios a la inmunoterapia de primera línea, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia de este dictamen es de un año y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Informe a ser enviado al término de la administración del tratamientos y semestral (Anexo 07), adjuntando la siguiente información clínico. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

1. Hemograma
2. Pruebas bioquímicas (perfil lipídico, hepático, creatinina, glucosa y electrolitos)
3. PCR
4. Estudio de LCR
5. Reporte de imagenología cerebral (resonancia magnética nuclear o tomografía)
6. Reporte de electroencefalograma
7. Resultados de detección de auto-anticuerpos para encefalitis autoinmune (si están disponibles)
8. Reporte de farmacia que acredite tratamientos recibidos para la encefalitis autoinmune.
9. Evolución clínica según la escala de Rankin modificada (Anexo 2) y protocolo de control neurológico para pacientes con encefalitis (Anexo 3), con resultados al término del tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses.
10. Eventos adversos (i.e. reacciones alérgicas, infecciones) durante el tratamiento con rituximab.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol.* 2012;27(11):1460–9.
2. Jmor F, Emsley HC a, Fischer M, Solomon T, Lewthwaite P. The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Viol J.* 2008;5(134):1–13.
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391–404.
4. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis [Internet].* 2010 Dec [cited 2016 Aug 13];10(12):835–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20952256>
5. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):63–74.
6. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol.* 2009;66(1):11–8.
7. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the california encephalitis project. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):899–904.
8. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2015;Early onli:1–29.
9. Bliss T V, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993;361(6407):31–9.
10. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*



[Internet]. 2008;7(4):327–40.

11. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091–8.
12. Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, et al. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. *J Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;64(5):449–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.11.013>
13. Scheer S, John RM. Anti – N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Children and Adolescents. *J Pediatr Heal Care* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;30(4):347–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2015.09.004>
14. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157–65.
15. Hacoen Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2013;84(7):748–55.
16. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604–7.
17. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2016. p. 1–25.
18. Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, Hasegawa M, Hida A, Hanajima R, et al. RESPONSE OF ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS WITHOUT TUMOR TO IMMUNOTHERAPY INCLUDING RITUXIMAB. *Neurology*. 2008;1921–4.
19. Wong-Kisiel LC, Ji T, Renaud DL, Kotagal S, Patterson MC, Dalmau J, et al. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2010;74:1550–1.



20. U.S. Food and Drug Administration. RITUXIMAB Information [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Available from: <http://www.fda.gov/>
21. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines - 19th Edition (April 2015). 2015.
22. Management Sciences for Health. International Drug Price Indicator Guide [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Available from: http://erc.msh.org/dmpguide/index.cfm?search_cat=yes&display=yes&module=dmp&language=english&year=2014
23. European Medicines Agency. RITUXIMAB Information [Internet]. [cited 2016 Aug 14]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
24. Dale RC, Brilot F, Duffy L V., Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of Rituximab in paediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* [Internet]. 2014;83:142–50.
25. Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, Ducray F, Gitiaux C, Villega F, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*. 2015;262(8):1859–66.
26. Britton PN, Eastwood K, Paterson B, Durrheim DN, Dale RC, Cheng AC, et al. Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J*. 2015;45(5):563–76.
27. Lee W-J, Lee S-T, Byun J-I, Sunwoo J-S, Kim T-J, Lim J-A, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology* [Internet]. 2016;1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037228>
28. Lee W, Lee S, Lee K, Kim S. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. 2016;1–10.



ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el esquema de Rituximab en infusión endovenosa, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico solicitante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07-de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de encefalitis autoinmune refractarios ³ a la inmunoterapia de primera línea (inmunoglobulina intravenosa, pulsos de corticoides y/o plasmaféresis)
Grupo etario	Pacientes menores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Dosis total de 375 mg/m ² (típicamente se administra cada semana por 4 semanas)
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>Se debe acreditar con documentos de la Historia Clínica los siguientes dos criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de encefalitis autoinmune posible, la cual se define cumpliendo los siguientes tres criterios propuestos por Graus et al.,2016: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Inicio subagudo (menos de 3 meses) de déficit de memoria a corto plazo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos. 1.2. Al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Signos focales nuevos del sistema nervioso central (SNC) – Convulsiones no explicadas por un trastorno convulsivo conocido previo – LCR con pleocitosis (recuento de leucocitos > 5 células por

³ Un tratamiento inicial es considerado refractario si no ocurre mejoría clínica o se observa empeoramiento de síntomas después de 4 semanas siguientes al inicio de la inmunoterapia basado en los resultados de la escala de Rankin modificada (Anexo 2), control neurológico para encefalitis (Anexo 3) y/o junta médica.

	<p>mm³).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hallazgos sugestivos de encefalitis por resonancia magnética nuclear (RMN) <p>1.3. Exclusión razonable de causas alternativas.</p> <p>2. Ser refractarios a la inmunoterapia de primera línea (inmunoglobulina intravenosa, pulsos de corticoides y/o plasmaféresis)</p>
<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemograma 2. Pruebas bioquímicas (perfil lipídico, creatinina, glucosa y electrolitos) 3. PCR 4. VIH, VHC, VHB, virus de la familia herpes, enterovirus 5. PPD 6. Estudio de LCR 7. Reporte de imagenología cerebral (resonancia magnética nuclear o tomografía) 8. Reporte de electroencefalograma 9. Reporte de Tomografía axial computarizada para diagnóstico de tumores torácico-abdominal 10. Ecografía o ultrasonido ovárico o testicular 11. Resultados de detección de auto-anticuerpos para encefalitis autoinmune (si están disponibles) 12. Reporte de farmacia que acredite tratamientos recibidos para la encefalitis autoinmune. 13. Sustento clínico en la Historia Clínica de falla terapéutica. 14. Evaluación del estado discapacidad con la escala de Rankin modificada (Anexo 2). 15. Evaluación del estado neurológico con protocolo de control neurológico para pacientes con encefalitis (Anexo 3).



<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<p>Informe a ser enviado al término de la administración del tratamientos y semestral (Anexo 07), adjuntando la siguiente información clínico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemograma 2. Pruebas bioquímicas (perfil lipídico, creatinina, glucosa y electrolitos) 3. PCR 4. Estudio de LCR 5. Reporte de imagenología cerebral (resonancia magnética nuclear o tomografía) 6. Reporte de electroencefalograma 7. Resultados de detección de auto-anticuerpos para encefalitis autoinmune (si están disponibles) 8. Reporte de farmacia que acredite tratamientos recibidos para la encefalitis autoinmune. 9. Evolución clínica según la escala de Rankin modificada (Anexo 2) y protocolo de control neurológico para pacientes con encefalitis (Anexo 3), con resultados al término del tratamiento y a los 3, 6, 12 y 18 meses. 10. Eventos adversos (i.e. reacciones alérgicas, infecciones) durante el tratamiento con rituximab.
--	--



ANEXO N° 2: Escala de Rankin modificada

Descripción de la Escala de Rankin modificada (MRS)		
Puntaje MRS		Descripción
0	Asintomático	
1	Muy leve	Sin discapacidad a pesar de los síntomas. Pueden realizar tareas y actividades habituales, sin limitaciones.
2	Leve	Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero pueden valerse por sí mismo, sin necesidad de ayuda.
3	Moderada	Requieren algo de ayuda, pueden caminar solos.
4	Moderadamente grave	Incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades sin asistencia.
5	Grave	Postrado, incontinente. Requieren asistencia continua.
6	Muerte	



ANEXO N° 3: Control neurológico en pacientes con encefalitis autoinmune

CONTROL NEUROLOGICO EN PACIENTES CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE													
FECHA													
SIGNOS Y SÍNTOMAS													
1. DISAUTONÓMICOS													
a. Sialorrea													
b. Fiebre/ hipotermia(>38,< 36 °C)													
c. Bradicardia /Taquicardia (<60, >100)													
d. Hipotensión(<90/60mmHg)													
e. Hipoventilación (Sat O2<92%)													
2. CONVULSIONES													
3. MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS													
4. CAMBIOS DE HUMOR													
a. Tristeza/labilidad/irritabilidad													
b. Impulsividad													
5. ALUCINACIONES													
a. Visuales													
b. Auditivas													
6. AGITACIÓN PSICOMOTRIZ													
PUNTAJE SUBTOTAL *													
DATOS EXAMEN FÍSICO													
7. NIVEL DE CONCIENCIA †													
8. TONO MUSCULAR													
9. DEFICIT MOTOR													
10. TRANSTORNOS DEL LENGUAJE													
11. ALTERACIONES MEMORIA													
PUNTAJE SUBTOTAL **													
PUNTAJE TOTAL													

* PUNTAJE 0: No lo presenta
 1: Solo lo ve el familiar/presente
 2: Se presenta ocasionalmente y es visto por personal de salud (1 vez al día)
 3: Se presenta a cada momento y es visto por personal de salud (más de 1 vez al día)

** PUNTAJE 0: Normal
 1: Compromiso leve
 2: Compromiso moderado
 3: Compromiso severo

† Considerar 0=Normal, 1=Somnolencia, 2=Estupor, 3=Coma