



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RITUXIMABUM

INDICAȚIE:

**GRANULOMATOZĂ CU POLIANGEITĂ ȘI POLIANGEITĂ MICROSCOPICĂ.
MABTHERA, ADIMINISTRAT IN ASOCIERE CU GLUCOCORTICOIZI, ESTE INDICATĂ
PENTRU INDUCEREA REMISIUNII LA PACIENȚII ADULȚI CU GRANULOMATOZĂ CU
POLIANGEITĂ(WEGENER)(GPA) ACTIVĂ,SEVERĂ ȘI POLIANGEITĂ MICROSCOPICĂ**

Data depunerii dosarului	24.10.2017
Număr dosar	32146

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Rituximabum

1.2. DC: MabThera

1.3. Cod ATC: L01XC02

1.4. Data eliberării APP: 09.03.2000

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration Limited

1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7.1. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	100 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 2 flacoane x 10 ml concentrație pentru soluție perfuzabilă

1.7.2. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	500 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x un flacoane x 50 ml concentrație pentru soluție perfuzabilă

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj MabThera 100 mg	2137,65 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj MabThera 500 mg	5263,76 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică MabThera 100 mg	1068,825 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică MabThera 500 mg	5263,76 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Rituximabum.

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
MabThera, administrată în asocieră cu glococorticoizi, este indicată pentru inducerea remisiunii la pacienții adulți cu granulomatoză cu poliangită	Pacienții tratați cu MabThera trebuie să primească cardul de atenționare al pacientului la fiecare perfuzie.	O dată pe săptămână timp de 4 săptămâni



(Wegener) (GPA) activă, severă și poliangeită microscopică (MPA).	Doza recomandată de MabThera pentru inducerea tratamentului de remisiune a granulomatozei cu poliangeită și al poliangeitei microscopice este de 375 mg/m² suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni (în total patru perfuzii). La pacienții cu granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită microscopică se recomandă profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis jiroveci (PCP) în timpul și după tratamentul cu MabThera, după cum este cazul.	
---	---	--

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Medicamentul cu DCI Rituximab indicat în asociere cu glucocorticoizi, pentru inducerea remisiunii la pacienții adulți cu granulomatoză cu poliangeită (Wegener) (GPA) activă, severă și poliangeită microscopică (MPA), a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța în vederea stabilirii nivelului de rambursare. Raportul de evaluare tehnică a fost publicat în februarie 2015.

Rituximab este un anticorp monoclonal, produs prin inginerie genetică ce reprezintă o imunoglobulină glicozilată, cu regiuni constante de IgG1 uman și cu secvențe regionale variabile de lanțuri murine ușoare și grele. Anticorpul este produs în cultură de suspensie de celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) și purificat prin cromatografie de afinitate și schimb de ioni, incluzând procedee specifice de inactivare virală și îndepărtare.

Necesitatea introducerii medicamentului rituximab în practica medicală curentă din Franța

Vasculita sistemică este un grup de afecțiuni caracterizate printr-o inflamație a pereților vaselor de sânge capilare sau venoase. Toate vasele, de la aorta la capilare, pot fi implicate, prin urmare, a expresiei clinice polimorfe. Nomenclatorul actualizat de Chapel Hill sistem de clasificare a vasculitelor, clasifică vasculita sistemică în funcție de calibrul vaselor afectate. Vasculita necrozantă afectează vasele mici este subdivizată în conformitate cu mecanismele patogene implicate: asociate cu depunerile de complexe imune, pe de o parte și anticorpi anti neutrofil citoplasmici (ANCA) pe de altă parte.

Granulomatoza cu poliangeită (GPA) - cunoscută anterior sub denumirea de granulomatoză Wegener și Polangeita microscopică (PAM) sunt vasculite ANCA care afectează viața în absența tratamentului. Vârsta medie de debut este de 50 până la 60 de ani.

În termeni clinici, implicarea pulmonară, cu simptome eterogene (tuse, dispnee și hemoragii alveolare) sunt frecvente, precum și leziuni renale, rapid progresive pot duce la insuficiență renală în stadiu final.

Grupul european de studiu pentru vasculite (EUVAS) a definit 5 categorii de vasculite ANCA în funcție de natura leziunilor clinice: forme localizate, sistemice, generalizate, severe și refractare.





Diagnosticul trebuie evocat înainte de asocierea semnelor clinice și a semnelor biologice (sindrom inflamator și detectarea ANCA) și, pe cât posibil, necesită confirmarea histologică a vasculitei.

Obiectivele managementului vasculitelor ANCA sunt de a induce remisia și pentru a preveni recidiva, limitând în același timp evenimentele adverse legate de tratament și consecințele sechelelor de boală.

Comparator clinic pertinent pentru rituximab

Există un comparator medicamentos relevant pentru a induce remisia la adulți cu GPA severă și activă și MAP: ciclofosamidă pe cale injectabilă sau pe cale orală.

Eficacitatea medicamentului rituximab

Dosarul depus pentru evaluarea **rituximab** a cuprins informații obținute din studiu clinic Rave un studiu de Faza II / III, în grupuri paralele, comparator activ, randomizat, dublu-orb și controlat placebo.

Referință	Studiul RAVE
Tipul studiului	Faza II / III, în grupuri paralele, comparator activ, randomizat, dublu-orb și controlat placebo.
Data și durata studiului	Debutul studiului (primul pacient inclus : mai 2013 Data preluării datelor pentru analiza principală: august 2016
Obiectivul principal al studiului	Pentru a evalua eficacitatea rituximab (375 mg / m ² , 1 perfuzie pe săptămână pe parcursul a 4 săptămâni consecutive) asociate cu glucocorticoizi orali pentru a induce remisia completă (definit printr-un scor BVAS / WG = 0 și oprirea glucocorticoizilor la 6 luni după randomizare) la pacienții cu GPA sau PAM activ și sever (studiu clinic de non-inferioritate). Studiul a fost conceput pentru a demonstra non-inferioritatea RTX în comparație cu tratamentul convențional cu CYC oral timp de 3 până la 6 luni (urmărire AZA în terapia de întreținere) - ambele asociate cu glucocorticoizi orali – în inducerea remisiunii complete la 6 luni la pacienții cu GPA sau PAM severă și active.
	METODA
Criterii principale de includere	Pacienții cu GPA sau PAM în funcție de conferința consensului Chapel Hill cu o fază inițială sau o recădere, cu forme clinice active și severe. Activitatea a fost definită de un scor BVAS / WG ≥ 3 la includere și severitate de către prezența prognosticului și / sau a



	pericolului pentru viață și / sau funcțional;care necesită tratament cu ciclofosamidă, cu pozitivitate pentru ANCA-PR3 sau ANCA-MPO
Criterii principale de non-includere	-Granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (fostul sindrom Churg -Strauss), hemoragie alveolară care necesită asistență respiratorie,renală (creatinină serică> 4,0 mg / dl)
Grupuri de tratamente	Pacienții au fost randomizați (1: 1) în ambele grupuri: - Grupul RTX: în timpul fazei de inducție: 1 perfuzie pe săptămână de RTX(375 mg / m ²) timp de 4 săptămâni consecutive și CYC pe cale orală placebo timp de 3 până la 6 luni. În timpul fazei de întreținere a remisiunii, opriți placebo CYC și administrarea de placebo AZA orală (echivalent cu 2 mg / kg / zi) până la data de 18 luni. - Grup CYC / AZA sau grup de control: în timpul fazei de inducție a grupului de control până la remisie: CYC oral o dată pe zi (2 mg / kg / zi fără a depăși 200 mg / zi)cu adaptare la funcția renală dacă este necesar) timp de 3 până la 6 luni și perfuzie cu Săptămâna placebo RTX timp de 4 săptămâni consecutive. În timpul fazei de întreținere a remisiunii, adică după obținerea remisie clinică (BVAS = 0 și încetarea completă a glucocorticoizilor): întreruperea tratamentului oral CYC și administrarea AZA orală (2 mg / kg / zi) până în a 18-a lună.
Progresul studiului	2 faze: • faza de inducție a remisiunii care durează între 3 și 6 luni, • faza de menținere a remisiunii de până la 18 luni Pacienții cu remisiune completă (definiți prin BVAS / WG = 0 și oprirea tratamentului cu glucocorticoizi) între a treia și a șasea lună de tratament au intrat în Faza de întreținere și a oprit CYC sau CYC placebo pentru a primi AZA, sau AZA placebo. Modificarea CYC la AZA (grupul de control) sau CYC placebo la AZA placebo(Grupul RTX) înainte de sfârșitul celei de-a treia luni după randomizare nu a fost permisă. Pacienții cu puseu de boală severă sau limitată care necesită CYC între a 5-a vizita (1 săptămână după ultima perfuzie placebo RTX / RTX) și a 8-a vizită (vizita a 6-a lună) ar putea schimba grupul de tratament .

Rezultate

Criteriul final primar a fost obținerea remisiunii complete la 6 luni, definită după scorul Birmingham al gradului de activitate al vasculitelor pentru granulomatoza Wegener (BVAS/WG) ca 0, și întreruperea



tratamentului cu glucocorticoizi. Limita de non-inferioritate predefinită pentru diferența între tratamente a fost de 20%. Studiul a demonstrat non-inferioritatea tratamentului cu MabThera față de ciclofosamidă pentru remisiunea completă (RC) la 6 luni (Tabel 1).

Tabel 1 Procentul de pacienți care au obținut remisiune completă la 6 luni (populația cu intenție de tratament*)

	MabThera (n = 99)	Ciclofosamidă (n = 98)	Diferența între tratamente (MabThera- Ciclofosamidă)
Rata	63,6%	53,1%	10,6% 95,1% ^b II -3,2%, 24,3%) ^a
II = interval de încredere. * Situația cea mai nefavorabilă ^a Non-inferioritatea a fost demonstrată deoarece cea mai scăzută valoare (- 3.2%) a fost mai mare decât limita de non-inferioritate predeterminată (20%). ^b Indicele de încredere 95,1% reflectă o creștere de 0,001 alpha la calculul pentru o analiză interimară a eficacității.			

Eficacitatea a fost observată atât pentru pacienții nou diagnosticați cât și pentru pacienții cu recădere (Tabel 2).

Tabel 2 Remisiunea completă la 6 luni definită prin statusul bolii

	MabThera	Ciclofosamidă	Diferența (II 95%)
Numărul total de pacienți	n=99	n=98	
Nou diagnosticați	n=48	n=48	
Cu recădere	n=51	n=50	
Remisiune completă			
Numărul total de pacienți	63,6%	53,1%	10,6% (-3,2; 24,3)
Nou diagnosticați	60,4%	64,6%	- 4,2% (- 23,6; 15,3)
Cu recădere	66,7%	42,0%	24,7% (5,8; 43,6)

Situația cea mai nefavorabilă se aplică pentru pacienții cu date lipsă

Remisiune completă la 12 luni și 18 luni

În grupul tratat cu MabThera, 48% dintre pacienți au obținut RC la 12 luni și 39% dintre pacienți au obținut RC la 18 luni. În cazul pacienților tratați cu ciclofosamidă (urmată de azatioprină pentru întreținerea remisiunii complete), 39% dintre pacienți au obținut remisiune completă la 12 luni, iar 33%



dintre pacienți au obținut RC la 18 luni. De la luna a 12-a la luna a 18-a, au fost observate în grupul tratat cu MabThera 8 cazuri de recăderi comparativ cu patru în grupul tratat cu ciclofosamidă.

Repetarea tratamentului cu MabThera

Pe baza opiniei investigatorului, 15 pacienți au utilizat al doilea ciclu de tratament cu MabThera pentru terapia formei recurente a bolii apărută între lunile a 6-a și a 18-a după primul ciclu de tratament cu MabThera. Datele limitate provenite din studiul clinic actual exclud orice concluzii cu privire la eficacitatea ciclurilor ulterioare de tratament cu MabThera la pacienții cu granulomatoză cu poliangeită și poliangeită microscopică.

Continuarea tratamentului cu imunosupresoare poate fi adecvată în special la pacienții cu risc pentru recurențe (de exemplu, cu antecedente de recurențe anterioare și granulomatoză cu poliangeită, sau la pacienții cu reconstituire de limfocite B în plus față de PR3-ANCA la monitorizare). Atunci când este realizată remisiunea cu MabThera, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului cu imunosupresoare pentru a preveni recurența. Eficacitatea și siguranța MabThera în tratamentul de întreținere nu au fost stabilite.

Evaluări de laborator

Un total de 23/99 (23%) de pacienți tratați cu MabThera din cadrul studiului clinic au fost HACA pozitivi la 18 luni. Niciunul dintre cei 99 pacienți tratați cu MabThera nu au fost HACA pozitivi la screening. Relevanța clinică a formării HACA la pacienți tratați cu MabThera este neclară.

2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.1. NICE

Medicamentul rituximab este **recomandat** ca opțiune terapeutică pentru inducerea remisiunii la adulți cu vasculite cu anticorpi anti-neutrofil citolpasmici [ANCA] (granulomatoză severă activă cu poliangeită [Wegener] și poliangeită microscopică), numai dacă:

- tratamentul cu ciclofosamidă ar depăși doza maximă cumulativă de ciclofosamidă **sau**
- ciclofosamida este contraindicată sau nu este tolerată **sau**
- persoana nu are descendenți, iar tratamentul cu ciclofosamidă poate afecta semnificativ fertilitatea **sau**
- boala a rămas activă sau a progresat în pofida unui ciclu cu ciclofosamidă care durează 3-6 luni **sau**
- persoana a avut cancer uroepitelial, conform raportului de evaluare revizuit în mai 2017 .

Eficacitatea clinica

Revizuirea sistematică a producătorului a identificat două studii clinice randomizate controlate relevante pentru includerea în documentația sa: RAVE și RITUXVAS. Au fost identificate șapte studii controlate, ne-randomizate, dar producătorul a considerat că acestea conțin date insuficiente pentru a fi utile problemei deciziei. Atât RAVE, cât și RITUXVAS au comparat rituximab cu ciclofosamida la pacienții cu vasculită asociată cu anticorpi anti-neutrofile (ANCA) (granulomatoză cu poliangeită sau poliangeită



microscopică). RAVE a recrutat atât pacienți nou diagnosticați, cât și pacienți recidivați, în timp ce RITUXVAS a recrutat pacienți nou diagnosticați cu afectare renală.

Studiul RAVE

RAVE a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, dublu-fals, controlat cu placebo, efectuat în SUA și Olanda, care a comparat rituximab cu terapia convențională (ciclofosamidă și azatioprină) la pacienții cu vasculită severă asociată cu ANCA. Studiul a testat ipoteza că rituximab nu a fost inferior terapiei convenționale (adică nu a fost mai rău decât) în ceea ce privește capacitatea sa de a induce remiterea bolii la vasculita asociată cu ANCA la 6 luni. Pacienții eligibili au avut fie granulomatoză cu poliangeită sau polianigeită microscopică, au fost testate pozitiv pentru ANCA la screening și au avut dovezi de boală severă și un scor de activitate al vasculitei din Birmingham pentru Granulomatoza Wegener (BVAS / WG) de 3 sau mai mult. Valorile scorurilor BVAS / WG variază de la 0 la 68, scorurile mai mari indicând o boală mai activă. O fază de inducere a remisiunii de 6 luni a fost urmată de o fază de întreținere de 12 luni a remisiunii. În ambele grupuri, pacienții care au intrat în remisie înainte de 6 luni de tratament au fost eligibili să treacă la tratamentul de întreținere începând cu luna 4.

La începutul studiului, toți pacienții au primit un glucocorticoizi intravenos (metilprednisolon 1 g sau o doză echivalentă de medicament alternativ), urmată de administrarea orală de prednison (doza care începe de la 1 mg / kg / zi și nu depășește 80 mg / zi). Pacienții din grupul tratat cu rituximab (n = 99) au primit tratament de inducere a remisiunii constând din perfuzii de rituximab 375 mg / m² o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni, plus zilnic placebo orală și prednison oral zilnic timp de 3-6 luni. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii, pacienții au trecut apoi la placebo pe cale orală ca tratament de întreținere până la 18 luni. Pacienții din grupul cu ciclofosamidă (n = 98) au primit tratament de inducere a remisiunii constând din prednison oral zilnic, ciclofosamidă orală 2 mg / kg și zi, plus perfuzii cu placebo timp de 3-6 luni pentru a induce remisia. Tratamentul de întreținere a remisiunii a constat în azathioprin 2 mg / kg / zi pe cale orală până la 18 luni. În primele șase luni, pacienții care au prezentat o erupție severă (BVAS / WG de 3 sau mai mult sau un produs major BVAS / WG care au avut nevoie de ciclofosamidă după remisie [BVAS / WG de 0]) ar putea trece la celălalt grup de tratament și să primească celălalt regim de inducție în întregime. Erupțiile limitate (aparitia sau înrăutățirea a 1 sau mai multe articole minore BVAS / WG) au fost gestionate prin reluarea sau creșterea dozei de glucocorticoizi. Pacienții a căror BVAS / WG nu au scăzut cu cel puțin 1 punct la o lună sau care au prezentat o nouă manifestare a bolii au fost considerați ca având eșec terapeutic timpuriu. Acești pacienți și-au întrerupt tratamentul și au fost tratați în conformitate cu cele mai bune decizii medicale.

Caracteristicile demografice și bolile inițiale la RAVE au fost, în general, similare între grupurile de tratament, cu excepția clearance-ului creatininei, care a fost mai mic în grupul tratat cu rituximab. La momentul screening-ului, 96 (48,7%) pacienți au fost nou diagnosticați. Au fost 82 (83%) dintre cei 98 de pacienți care au rămas în grupul tratat cu rituximab și 79 (81%) dintre cei 95 de pacienți care au rămas în grupul de ciclofosamidă care a terminat faza de inducere a remisiunii timp de 6 luni. O proporție similară a pacienților din cele două grupe a efectuat 18 luni de tratament randomizat (62% în grupul tratat cu rituximab și 63% în grupul cu ciclofosamidă).

Șaizeci și trei (64,3%) pacienți din grupul tratat cu rituximab au fost în remisiune completă la 6 luni, comparativ cu 52 (54,7%) pacienți din grupul cu ciclofosamidă. Diferența absolută în rata de remisiune între cele două grupe a fost de 9,5% (95% interval de încredere [CI] -4,30% până la 23,40%). Acest lucru a arătat că rituximab nu a fost inferior ciclofosamidei în inducerea remisiunii complete, deoarece limita inferioară a CI 95% (-4,30%) a fost mai mare decât marja de non-inferioritate predeterminată (-20%). După estimarea datelor lipsă prin imputarea celui mai rău caz, 63,6% dintre cei 99 de pacienți din grupul tratat



cu rituximab au obținut o remisiune completă la 6 luni comparativ cu 53,1% dintre cei 98 pacienți din grupul cu ciclofosamidă (diferență de tratament absolut 10,6% [95% CI -3,18% la 24,33%]).

Rata de remisiune completă la 6 luni în grupul tratat cu rituximab nu a fost statistic semnificativ superioară grupului de ciclofosamidă (CI 95% pentru diferența între grupuri -4.30% până la 23.40%, $p = 0.177$). Rezultatul a fost similar în cazul imputării celui mai rău caz (IC 95% pentru diferența între grupuri -3,2% până la 24,3%, $p = 0,132$).

Nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament în numărul de erupții severe sau limitate în primele 6 luni. Scorurile privind calitatea vieții s-au îmbunătățit în ambele grupuri; nu a existat o diferență semnificativă între grupurile de tratament în ceea ce privește modificarea scorurilor calității vieții sau rata lor de schimbare față de momentul inițial la 6 luni.

Producătorul a explorat efectele diferitelor caracteristici de bază în raport cu punctul final final, inclusiv boala recidivă. La pacienții care au avut o boală recidivantă la momentul inițial, o proporție statistic semnificativ mai mare în grupul tratat cu rituximab a intrat în remisiunea completă la 6 luni decât în grupul cu ciclofosamidă (66,7% comparativ cu 42,0%, $p = 0,013$). Ratele complete de remisie la pacienții cu boală nouă au fost similare în cele două loturi de tratament (60,4% față de 64,6%, $p = 0,673$).

Studiul RITUXVAS

STUDIUL RITUXVAS a fost un trial controlat randomizat, de fază II, deschis, randomizat, efectuat în Europa și Australia. Ea a comparat eficacitatea și siguranța rituximabului plus ciclofosamidă ca terapie de inducție cu ciclofosamidă plus azatioprină la 44 de pacienți cu vasculită severă diagnosticată și severă cu ANCA și cu implicarea renală. Pacienții au fost randomizați la rituximab plus ciclofosamidă ($n = 33$) sau ciclofosamidă ($n = 11$), iar ambele grupuri au primit intravenos methylprednisolon (1 g) și glucocorticoid oral (inițial 1 mg / kg / zi, reducerea la 5 mg / zi la sfârșit de 6 luni). Pacienții din grupul rituximab au primit perfuzii cu rituximab (375 mg / m² săptămânal, timp de 4 săptămâni) și ciclofosamidă intravenoasă (15 mg / kg cu prima și a treia perfuzie cu rituximab). A fost permisă o altă doză de ciclofosamidă intravenoasă (15 mg / kg) pentru pacienții care au prezentat o boală progresivă în primele 6 luni. Pacienții din grupul tratat cu rituximab nu au primit tratament de întreținere. Pacienții din grupul martor au primit ciclofosamidă intravenoasă (15 mg / kg timp de 3-6 luni, 6-10 doze în total), urmată de întreținerea cu azatioprină (2 mg / kg și zi). Tratamentul ulterior cu rituximab sau cu ciclofosamidă a fost permis dacă pacienții din oricare dintre cele două grupuri au recidivat. Punctele primare pentru RITUXVAS au fost remisia susținută la 12 luni (definită ca BVAS de 0 menținută timp de cel puțin 6 luni) și evenimente adverse severe. Punctele secundare includ calitatea vieții, evaluată prin chestionarul SF-36 între 0 și 12 luni.

Nu au existat dezechilibre majore ale caracteristicilor de bază între cele două grupe, cu excepția unei proporții mai mari a pacienților cu vasculită renală limitată în grupul de ciclofosamidă și o proporție mai mare de pacienți care necesită dializă în grupul tratat cu rituximab plus ciclofosamidă. Nici un pacient nu a fost pierdut în urma monitorizării. Remisiunea susținută a apărut la 76% dintre pacienții din grupul tratat cu rituximab plus ciclofosamidă și la 82% dintre pacienții din grupul cu ciclofosamidă. Diferența absolută în remisia susținută cu rituximab plus ciclofosamidă, comparativ cu ciclofosamidă, a fost de -6% (95% CI -33 până la 21). Dintre pacienții care erau încă în studiu la 12 luni, 93% dintre pacienții din grupul tratat cu rituximab plus ciclofosamidă și 90% din pacienții din grupul cu ciclofosamidă au fost în remitere susținută.

Nu a existat o diferență statistic semnificativă între grupurile de tratament în schimbarea mediană a scorului SF-36 al componentei fizice ($p = 0,36$). Pacienții din grupul cu ciclofosamidă au prezentat un scor SF-36 statistic semnificativ mai bun, comparativ cu grupul rituximab plus ciclofosamidă ($p = 0,04$), dar excluderea semnificației statistice ($p = 0,32$) pentru 2 pacienți.

Producătorul nu a făcut comparații sau meta-analize indirecte și a recomandat ca evaluarea economică să se bazeze exclusiv pe rezultatele RAVE.



Cererea producătorului a descris profilul de siguranță al rituximab utilizând Rezumatul siguranței clinice furnizat Agenției Europene pentru Medicamente în sprijinul cererii de autorizare de punere pe piață pentru rituximab pentru tratarea vasculitei severe asociate cu ANCA. Rezumatul expunerii sumare a siguranței clinice la rituximab în grupul cu rituximab al RAVE (n = 99) după 18 luni de urmărire. În plus, grupul rituximab plus ciclofosamidă din grupul RITUXVAS (n = 33) a fost urmărit timp de până la 24 de luni, iar 162 pacienți în alte studii inițiate de cercetător au fost urmărite timp de 3 până la 55 de luni.

Producătorul a raportat că siguranța generală la 6 și 18 luni a fost comparabilă între loturile de rituximab și ciclofosamidă din RAVE, incluzând incidența și ratele per pacient-an ale oricărui eveniment advers, evenimente adverse selectate, evenimente adverse de gradul 3 sau mai mare, reacții adverse și infecții grave. Producătorul a declarat că, deși datele sunt limitate, siguranța în celelalte studii publicate a fost în concordanță cu RAVE. Rata generală de deces și cauzele de deces la RAVE și RITUXVAS au fost similare în grupurile de rituximab și ciclofosamidă. Cel mai frecvent raportat tip de reacție adversă gravă în toate studiile a fost infecția, cu incidențe similare între grupurile de rituximab și ciclofosamidă în studiile controlate. Incidentele și ratele evenimentelor adverse grave au fost comparabile între loturile de rituximab și ciclofosamidă la RAVE la 6 luni (33,3% comparativ cu 33,7%) și 18 luni (46,5% față de 41,8%) și RITUXVAS la 12 luni (42% comparativ cu 36%). Nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament din RITUXVAS în ratele de incidență a evenimentelor adverse severe ($p = 0,77$).

Eficiența costurilor

Costurile utilizate în modelul economic inițial al producătorului au inclus costuri asociate tratamentului plus costuri pentru sănătate. Datele privind costurile (excluzând costurile de droguri) au fost în mare parte derivate din costurile naționale de referință. Costurile medii de droguri pe ciclu au fost de £ 4689,78 pentru rituximab, £ 99,15 pentru ciclofosamidă pe cale orală, £ 110,84 pentru ciclofosamidă intravenoasă, £ 44,17 pentru azatioprină, £ 28,01 pentru metilprednison, £ 1497,96 pentru prednison și 21,38 lire sterline pentru trimetoprim. Costurile de administrare a tratamentului pentru fiecare ciclu au fost de 721,16 £ pentru rituximab și de 1802,89 £ pentru ciclofosamidă intravenoasă și sa presupus că acestea au inclus costuri de monitorizare. Costurile de monitorizare pentru ciclofosamida pe cale orală și azatioprină au fost de 108 £. Costul pe ciclu de asistență medicală optimă pentru pacienții cu boală necontrolată a fost de 4415,73 lire sterline. Costurile pentru starea de sănătate au fost de 778,10 lire sterline pentru starea de sănătate a remisiunii și 6309,01 lire sterline pentru starea de sănătate non-remisie și necontrolată.

Comitetul a concluzionat că există o incertitudine substanțială în ceea ce privește rentabilitatea rituximab pentru persoanele care nu pot avea ciclofosamidă, dar, în echilibru, ICER ar putea fi mai mic de 30 000 lire pe QALY. Comitetul a recunoscut că rituximab este un tratament inovator și nevoia ridicată de tratament a persoanelor care nu pot avea ciclofosamidă. Prin urmare, Comitetul a concluzionat că rituximab a fost o utilizare rentabilă a resurselor NHS pentru tratarea persoanelor cu vasculită severă asociată cu ANCA care nu pot avea ciclofosamidă,



2.2.2.G-BA

În Germania, pentru medicamentele existente, datorită premiselor locale de acces rapid la medicamente, toate medicamentele cu prescriere aprobate de EMA sunt rambursate imediat după obținerea APP, dacă sunt prescrise de un medic și în conformitate cu RCP (on-label). Această reglementare este descrisă în detaliu în următoarele pasaje din *German Social Code, Book 5 (SGB-V, or 5th edition of the Sozialgesetzbuch)*: § 31 Section 1, sentence 1 and § 34 Section 1, sentence 1.

Pentru toate medicamentele lansate după 1 ianuarie 2011 (conform legislației AMNOG) și extensiile subsecvente ale acestor medicamente este nevoie să fie întocmit, de către deținătorul de APP, un dosar care să arate valoarea medicamentului, iar medicamentul poate fi supus unei evaluări a beneficiului adăugat, făcută de G-BA. Decizia G-BA stă la baza negocierii prețului cu care va fi rambursat în Germania, începând cu luna a 13-a după lansarea produsului. Aceste aspecte sunt descrise în legislația AMNOG: § 35a Section 1 SGB V, §§ 2, 3 AMNutzenV și §§ 1, 2 Verfo G-BA.

MabThera (rituximab) face parte din moleculele care au primit APP în Europa înainte de 2011 (iunie 1998) și, astfel, nu face parte din planul de evaluare al beneficiului terapeutic realizat de către IQWiG și nici nu are o evaluare publică făcută de G-BA. În momentul obținerii rambursării inițiale evaluarea nu era necesară.

Având în vedere aceste lucruri, nicio indicație nouă, obținută după APP-ului inițial, nu a intrat într-o evaluare IQWiG/G-BA, iar MabThera, administrată în asociere cu glucocorticoizi, indicată pentru inducerea remisiunii la pacienții adulți cu granulomatoză cu poliangeită (Wegener) (GPA) activă, severă și poliangeită microscopică (MPA), **este rambursată 100% prin decizia G-BA în Germania.**

La această adresă web se găsesc explicațiile privind legislația AMNOG și rolul pe care îl au G-BA/IQWiG: <http://www.english.g-ba.de/benefitassessment/information/>

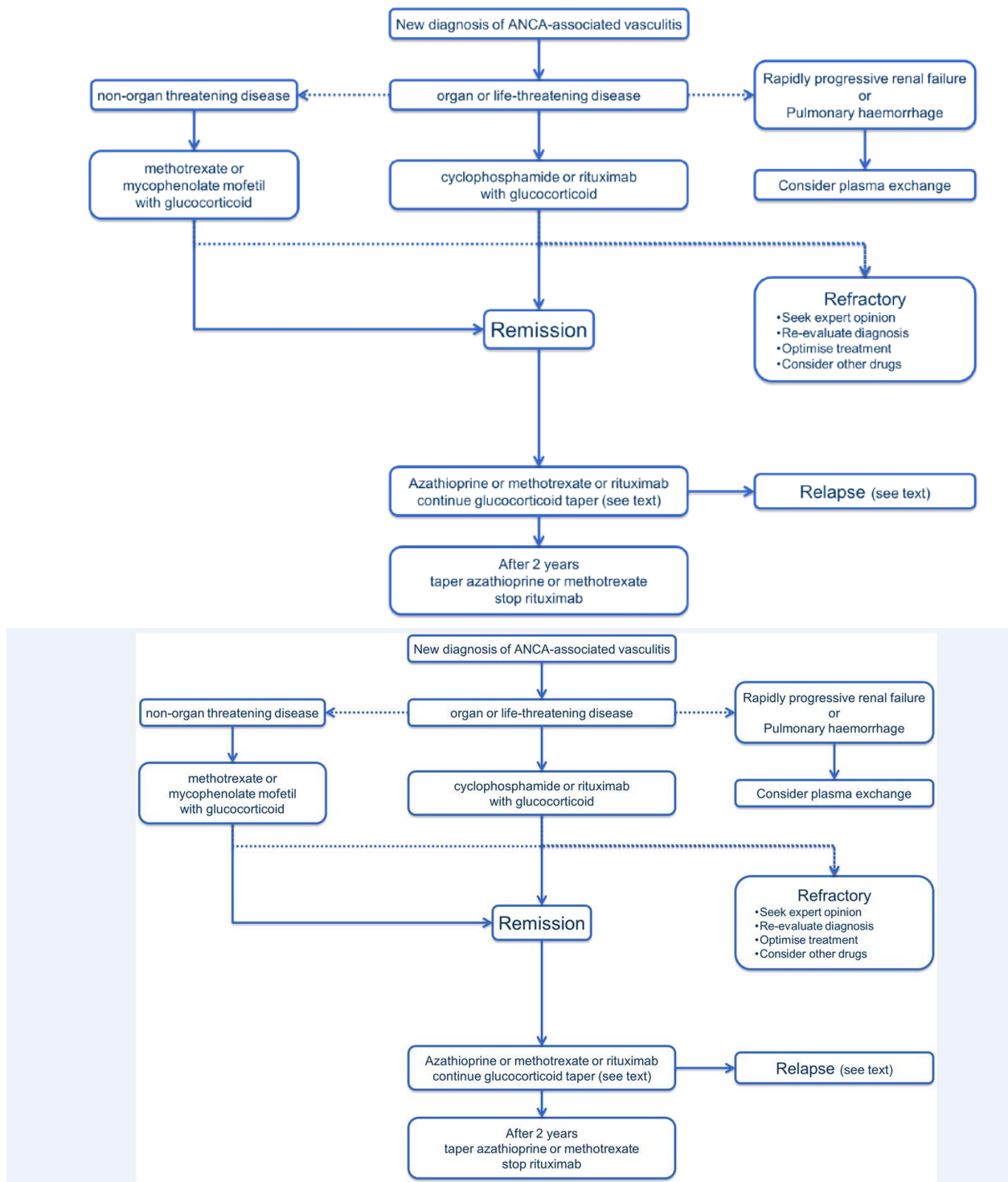
3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Rituximab este rambursat în 18 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Slovacia, Suedia, Spania, Suedia și Ungaria.

4. GHIDUL EUROPEAN DE ONCOLOGIE

Recomandările ghidului european de reumatologie pentru vasculite intitulat „*EULAR Clinical Practice Guidelines Rheumatology*” publicat pe site-ul oficial al societății medicale de reumatologie în data de 1 august 2017 sunt prezentate în figura 1:

Figura 1





Stadiul evolutiv al patologiei

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Rituximab a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.

DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Rituximab, administrat în asocieră cu glococorticoizi, este indicat pentru inducerea remisiunii la pacienții adulți cu granulomatoză cu poliangeită (Wegener) (GPA) activă, severă și poliangeită microscopică (MPA). În studiul cu rituximab - "Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis Ulrich Specks, N Engl J Med 2013;369:417-27.DOI:10.1056/NEJMoa1213277" - rezultatele arată că la 12 luni și respectiv la 18 luni erau în viață și prezentau remisiune completă 48%, respectiv 39% din grupul de pacienți care au primit rituximab. În plus, pacienții cu poliangeită (Wegener) (GPA) activă, severă și poliangeită microscopică (MPA) la care ciclofosfamida nu mai este tolerată, este contraindicată, sau care recad după o primă cură cu ciclofosamidă (47% dintre pacienți - la 6 luni), nu au în acest moment altă alternativă terapeutică decât rituximab.

Rituximab îndeplinește acest criteriu.

DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Spre deosebire de terapiile oncologice, eficacitatea clinică a medicamentelor destinate tratamentului vasculitelor se măsoară în funcție de remisiunea/răspunsul la tratament obținute. De aceea studiile de înregistrare pentru rituximab evidențiază durata menținerii remisiunii, între pacienții tratați cu rituximab față de cei tratați cu ciclofosamidă.

Rituximab a fost înregistrat de EMA în baza studiilor RAVE și RITUXVAS care arată noninferioritatea rituximab versus ciclofosamidă - azatioprină: **la 12 și la 18 luni, 48% și respectiv 39% dintre pacienții din grupul tratat cu rituximab își mențineau remisiunea completă**, comparativ cu 39% și respectiv 33%, în brațul de comparat. Rituximab și-a atins obiectivul primar ($P < 0.001$).

Terapia cu ciclofosamidă este asociată cu fenomene de toxicitate: supresia măduvei hematogene, leziuni vezicale, infertilitate, boli mieloproliferative, carcinom celular tranzițional al vezicii biliare.

Rituximab este singura alternativă terapeutică pentru:

1. pacienții la care următoarea doză de ciclofosamidă ar depăși doza maximă cumulativă permisă, sau
2. pacienții la care ciclofosamidă este contraindicată datorită infertilității, sau
3. pacienții cu intoleranță la ciclofosamidă, sau



4. pacienții la care boala este progresivă, deși a fost urmat tratament cu ciclofosamidă în ultimele 3-6 luni, sau
5. pacienții cu afecțiuni maligne uroepiteliale.

DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Conform ghidurilor EULAR pentru vasculite, ANCA - Associate, incidența GPA și MPA în Europa este de 2.1–14.4, respectiv 2.4–10.1 la 1 milion de locuitori, sub limita de 5 la 10. 000 stabilită de EMA. De asemenea, acestea sunt clasificate ca boli rare, fiind publicate pe site-ul OrphaNet. În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare (destinație orfană) « dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului [...] ». Și ordinul 861/2015 cu completările și modificările ulterioare, definește « DCI pentru boli rare – [...] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului». În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, **Granulomatoza cu poliangeită (Wegener)** și **Poliangeita microscopică au o prevalență mai mică de 5 la 10.000.**

Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, Granulomatoză cu poliangeită Wegener - pag.72 și Poliangeita microscopică - pag. 105 întocmit de orphanet:

http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf

În acest raport, ca și în clasificarea disponibilă la http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif_Simple.php?Ing=EN, Granulomatoză cu poliangeită (Wegener) este clasificată ca și boală rară având alocat numărul **ORPHA: 900 Granulomatosis with polyangiitis (GPA)**, iar Poliangeita microscopică, de asemenea o boală rară, are alocat numărul **ORPHA: 727 Microscopic polyangiitis (MPA)**

Rituximab îndeplinește acest criteriu.



5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2.1. NICE/SMC – fără restricții comparativ cu RCP	15
2.2. IQWIG/GBA – nu este evaluat.	0
3. Statutul de compensare al DCI Rituximabum în statele membre ale UE – 18 țări	25
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică* la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică *pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10
TOTAL PUNCTAJ	85

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, **medicamentul Rituximab** întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Rituximabum indicat „în asociere cu glucocorticoizi, pentru inducerea remisiunii la pacienții adulți cu granulomatoză cu poliangeită (Wegener) (GPA) activă, severă și poliangeită microscopică (MPA)”.

Șef DETM

Dr. Farm. Felicia Ciulu Costinescu