



Rituksimab (MabThera) til behandling av granulomatøs polyangitt (Wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA) hos barn (2-18 år)

Type metode: Legemiddel

Område: Hjerte og kar; Sjeldne sykdommer

Virkestoffnavn: rituksimab, rituximab

Handelsnavn: MabThera

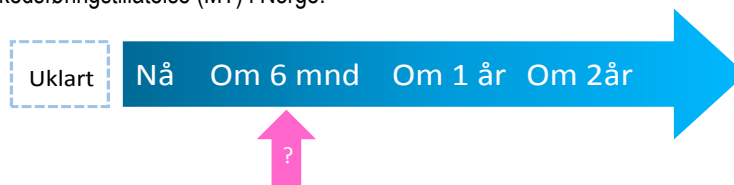
ATC-kode: L01XC02

MT søker/innehaver: Roche Registration GmbH (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Rituksimab er et monoklonalt antistoff mot celledemarkøren CD20, som i hovedsak finnes hos B-lymfocytter, en type hvite blodceller som spiller en avgjørende rolle i immunsystemet. Medikamentet binder seg til B-lymfocytene og fører til celledød. Ved å ødelegge B-lymfocytter reduseres produksjonen av antistoffer som tenkes å ha en viktig rolle i angrep på blodkar og som medfører betennelse (inflammasjon). Fra tidligere er rituksimab i kombinasjon med glukokortikoider godkjent for å fremkalle bedring hos voksne pasienter med alvorlig aktiv GPA og MPA. Denne indikasjonsutvidelsen omfatter bruk av rituksimab hos barn i alderen 2-18 år med aktiv GPA og MPA. Rituksimab administreres som intravenøs infusjon (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Granulomatøs polyangitt (wegeners granulomatose, GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA) er to former for betennelse i blodårer som påvirker særlig lunger, nyrer, bihuler, hals og nese. Dette er autoimmune sykdommer, det vil si at immunforsvaret deriblant B-celler ved en feiltakelse angriper kroppens eget vev. Ved GPA er symptomene ofte uklare i begynnelsen slik som langvarige ørebetennelser, plagene fra lungene og nyrene kommer ofte senere. Begge sykdommene er sjeldne, men alvorlige og kan være livstruende hvis de ikke behandles. I Norge er det omtrent 50 nye tilfeller av GPA hvert år; det er imidlertid ikke funnet tall på forekomst hos barn. Vi har ikke funnet tall for forekomst av MPA i Norge (3,4).

Dagens behandling

Behandlingen av GPA og MPA er langvarig, ofte over 2-3 år. De første 3-6 måneder gis behandling for å slå sykdommen tilbake (remisjonsbehandling). I denne fasen brukes ulike immundempende medikamenter eller cellegifter som kortikosteroider, metotreksat, cyklofosamid eller rituksimab. Medikamentvalget er individuelt, og styres av spesialist innen fagområdet.

Dersom sykdommen blir slått effektivt tilbake, anbefales vedlikeholdsbehandling for å forhindre tilbakefall. Som vedlikeholdsbehandling brukes ulike immundempende medisiner, ofte de samme som i induksjonsfasen. Det gjelder også ved eventuelt tilbakefall av sykdommen (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert flere pågående norske metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2018_045](#)/[ID2018_069](#)/[ID2018_004](#)/[ID2019_018](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (5,6).

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert.

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Alder: 15 år og eldre. Vekt på minst 40 kg. Diagnostisert GPA eller MPA. N=197	Placebo per oralt dosert som cyklofosamid + Rituksimab infusjon 375 mg/m ² infusjon en gang i uken i 4 uker. Metylprednisolon (eller annen glukokortikoid) 1 g/dag i.v. opptil 3 dager innen 14 dager før bruk av rituksimab Prednison; under induksjonsfase med remisjon fikk alle deltakere oral prednison daglig 1 mg/kg/dag (overskrider ikke 80 mg/dag). Blir avsluttet etter 6 måneder.	Placebo infusjon dosert som rituximab + cyklofosamid per oralt 2 mg/kg/dag i månedene 1-3. Azatioprin 2 mg/kg/dag oralt i månedene 4-6. Metylprednisolon (eller annen glukokortikoid) 1 g/dag i.v. opptil 3 dager innen 14 dager før bruk av rituksimab Prednison; under induksjonsfase med remisjon får alle deltakere oral prednison daglig 1 mg/kg/dag (overskrider ikke 80 mg/dag). Blir avsluttet etter 6 måneder.	Remisjon av sykdom (6 måneder etter randomisering)	RAVE NCT00104299 Fase 2 og 3, dobbeltblind og randomisert	Avsluttet januar 2010

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Behandling av pediatriske pasienter mellom 2 og 18 år
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

- 1) EMA, tilgjengelig fra 27.03.2019: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-28-march-2019_en.pdf
- 2) EMA, tilgjengelig fra 27.03.2019:
 - a. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004725/WC500233386.pdf
- 3) Norsk Helseinformatikk, tilgjengelig fra 27.03.2019: <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/blodaresykdom/blodarebetennelser-vaskulitter/?page=all>
- 4) Norsk Helseinformatikk, tilgjengelig fra 27.03.2019: <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/blodaresykdom/granulomatos-polyangiitt/>
- 5) De Graeff N, et al. (2018). [European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides - the SHARE initiative](#). Rheumatology (Oxford). doi: 10.1093/rheumatology/key322
- 6) Iudici M, et al. (2016). [Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis](#). Orphanet J Rare Dis. 11(1), 141

Dato for første publisering 25.04.2019
Siste oppdatering 25.04.2019