



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MabThera (rytuksymab)

we wskazaniu: steroidozależny zespół nerczycowy
(ICD-10: N03.0)

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

Nr: OT.422.38.2018

Data ukończenia: 26 września 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakresłone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHB	cena hurtowa brutto
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FRNS	częstonawracający ZN (ang. frequently relapsing nephrotic syndrome)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IVIG	immunoglobuliny podawane dożylnie (ang. Intravenous Immunoglobulin)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
pc	powierzchnia ciała
PLC	placebo
PML	postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. promyelocytic leukemia)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
SDNS	steroidozależny ZN (ang. steroid dependent nephrotic syndrome)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
ZN	Zespół nerczycowy

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	10
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	11
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	11
6.1. Opis metodyki.....	11
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	12
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	12
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	12
6.3 Wyniki.....	13
6.3.1. Badania wtórne.....	13
6.3.1.1. Analiza skuteczności.....	13
7. Bezpieczeństwo stosowania	17
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	19
9. Konkurencyjność cenowa	20
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	23
12. Opinie ekspertów.....	25
13. Piśmiennictwo	26
14. Załączniki.....	27
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	27
14.2. Diagram selekcji badań	30

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 06.09.2018 r.,
PLD.46434.3610.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - MabThera (rytuksymab), proszek, fiolka á 500 mg
- Wnioskowane wskazanie:
 - steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / fiolka á 500 mg

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: MabThera (rytuksymab), fiolka 500 mg we wskazaniu: steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0) w populacji pediatrycznej.

Problem zdrowotny

Zespół nerczycowy (ZN) to zespół objawów chorobowych wywołanych nadmierną nieskompensowaną utratą białka z moczem (białkomoczem), któremu towarzyszą: hipalbuminemia, lipiduria, hiperlipidemia, obrzęki.

Steroidozależny ZN to stan, w którym nawroty białkomoczu występują w trakcie zmniejszania dawki prednizonu lub w okresie krótszym niż 2 tygodnie po jego odstawieniu.

Zapadalność na ZN o niewyjaśnionej przyczynie (idiopatyczny) wynosi 2–7 nowych przypadków/100 000 dzieci < 15 roku życia, a chorobowość sięga 16/100 000 dzieci. Około 20% dzieci choruje na ZN steroidooporny.

Powikłaniami ZN są: zakrzepica, zakażenia, hiperlipidemia i niewydolność nerek.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie uzyskano opinii eksperckich.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono trzy przeglądy systematyczne: Haffner 2009, Noone 2018, Otukesh 2013. Najważniejsze informacje z odnalezionych badań przedstawiono poniżej:

- Haffner 2009 – Przeglądu został oparty na pięciu opisach przypadków i 22 pacjentach włączonych do prospektywnego wieloośrodkowego badania. Rytuksymab (RTX) był stosowany jako terapia ratunkowa. Większość pacjentów otrzymywała od dwóch do czterech dawek RTX (375 mg / m²) tygodniowo. Leczenie RTX zazwyczaj powtarzano, jeśli liczba obwodowych komórek CD19 wzrosła do więcej niż 1%. U trzech z czterech pacjentów przedstawionych w opisach przypadków, u których nie stwierdzono białkomoczu po rozpoczęciu leczenia RTX, obserwowano od 4 do 16 miesięcy remisję zespołu nerczycowego. Jednak u dwóch pacjentów powtórzono terapię RTX, ponieważ nastąpił nawrót choroby. We francuskim badaniu wieloośrodkowym u 15 z 22 pacjentów podawanie RTX rozpoczęto w okresie wolnym od białkomoczu. Mediana czasu trwania choroby przed RTX wynosiła 11 lat (3,6-16,5). Podawanie RTX spowodowało całkowite zmniejszenie liczby obwodowych komórek B (to jest liczby CD19 = 0), które trwało od 2 do 11 miesięcy (mediana 6 miesięcy) u wszystkich pacjentów. Skuteczność leczenia RTX silnie zależała od stwierdzonego białkomoczu na początku leczenia RTX. Dodanie RTX jako dodatkowego leku do innych schematów immunosupresyjnych, przyjmowanych przez pacjentów indukowało u trzech z tych pacjentów remisję po odpowiednio 21, 69 i 81 dniach. Wstępne wyniki dotyczące RTX jako terapii ratunkowej u dzieci ze skomplikowanym zespołem nerczycowym zależnym od steroidów lub CyA są obiecujące.
- Noone 2018 – Wstępne otwarte badanie RCT wykazało, że rytuksymab i niskie dawki prednizonu oraz inhibitorów kalcyneuryny nie ustępują standardowej terapii w utrzymywaniu krótkotrwałości remisji. Wyniki potwierdzono w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w porównaniu z placebo u 48 dzieci z FRNS lub SDNS. Pacjenci otrzymywali rytuksymab w dawce 375 mg / m² powierzchni ciała (maksymalnie 500 mg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a grupa kontrolna otrzymywała placebo z podobną częstością. Dawka prednizonu była stopniowo zmniejszana po uzyskaniu przez pacjenta remisji. Zmniejszanie stężenia cyklosporyny rozpoczęto w 85 dniu leczenia i przerywano w 169 dniu. 50% okres wolny od nawrotów wyniósł (267 vs 101 dni, współczynnik ryzyka [HR] 0,267, 95% CI (0,135-0,528, p < 0,0001), a dzienna dawka steroidu była znacznie niższa u pacjentów, którym podawano rytuksymab w porównaniu do placebo (9,12 [SD 5,88] vs 20,85 [SD 9,28] mg / m² na dzień, p < 0,0001) przez 1 rok. W okresie obserwacji follow-up nawrót wystąpił u wszystkich dzieci przed 19 miesiącem od zakończenia terapii, co sugeruje, że korzyść z działania rytuksymabu nie była stała.
- Otukesh 2013 – Większość badań dotyczących stosowania rytuksymabu w SDNS i FRNS wykonano u pacjentów po nieskuteczności cyklosporyny lub toksyczności cyklosporyny. Brak jest danych, czy lepiej jest rozpocząć leczenie rytuksymabem przed lub po terapii immunosupresyjnej

(cyklofosfamid, cyklosporyna itp.). Pomimo tego, że w części badań długotrwała remisja po pojedynczej infuzji rytuksymabem była odnotowana u niektórych pacjentów, większość pacjentów doświadcza nawrotu od 9 do 12 miesięcy po początkowych infuzjach. Większość badań wykazała, że nawroty są zwykle związane ze wzrostem liczby komórek CD19, co wymaga dodatkowego stosowania rytuksymabu w celu kontynuacji supresji limfocytów B. Sugerowanym protokołem jest podawanie od 2 do 4 dawek rytuksymabu na początku i powtarzanie dawek, gdy obwodowa liczba komórek CD19 wzrośnie do więcej niż 1%. W innym protokole sugerowanym przez Guignonisa i współpracowników, powtarzane dawki rytuksymabu zależały od występowania nawrotów w ciągu pierwszych 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem. Jeśli wystąpi nawrót w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, sugeruje się dodatkowe dawki rytuksymabu przez okres 18 miesięcy w celu supresji limfocytów CD19. Większa ilość początkowych dawek rytuksymabu (1 do 2 w stosunku do 3 do 4 dawek) wpływa na zmniejszenie szansy przyszłych nawrotów choroby i wydłużenie okresu remisji. Niektóre badania wykazały skuteczność tylko 1 dawki rytuksymabu, jednakże czas trwania remisji w większości przypadków był krótki i niższy niż 1 rok. Niektórzy autorzy sugerują, że po początkowym podaniu rytuksymabu zastosowanie mykofenolanu mofetylu pomaga w utrzymaniu remisji. Mykofenolan mofetylu może wyeliminować konieczność powtarzania wlewów rytuksymabu, i w konsekwencji zmniejsza skutki uboczne powtarzanych dawek. Sharma i Filler opisali przypadek leczony rytuksymabem i mykofenolanem mofetylu. Nawrót nie wystąpił u tego pacjenta pomimo wzrostu liczby komórek CD19. Ito i jego współpracownicy przeprowadzili badanie kohortowe, obserwowali 9 pacjentów, którzy otrzymali mykofenolan mofetylu po infuzji rytuksymabu, grupę kontrolną stanowiło 7 pacjentów, którzy nie otrzymali mykofenolanu mofetylu. Stwierdzono, że liczba nawrotów była istotnie niższa u pacjentów leczonych kombinacją rytuksymabu i mykofenolanu mofetylu w ciągu 1 roku leczenia (0,4 w porównaniu do 2,3, $p < 0,005$). Dodatkowo, dzienna dawka prednizolonu była znacznie mniejsza u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu i rytuksymabem, niż u pacjentów leczonych samym rytuksymabem (0,11 mg / kg / dobę vs 0,46 mg / kg / dzień, $p < 0,05$). W innym badaniu wykazano, że zastosowanie cyklosporyny po podaniu pojedynczej dawki rytuksymabu powodowało podtrzymanie remisji pomimo zmniejszenia dawki prednizolonu. W przyszłości rytuksymab może być rozważany jako substytut cyklofosfamidu i cyklosporyny, które mają gorszy profil bezpieczeństwa.

Bezpieczeństwo stosowania

Haffner 2009

Działania niepożądane obserwowano u około połowy pacjentów. Były one łagodne. U 5 pacjentów: wypryski skórne, ból brzucha, ból głowy lub łagodne niedociśnienie. U jednego pacjenta stwierdzono arytmie przedsionkową pod koniec pierwszej infuzji, która nie pojawiła się ponownie podczas kolejnych wlewów. Każdy z pacjentów wykazywał przemijający skurcz oskrzeli lub neutropenię z zapaleniem dziąseł. Jeden pacjent zachorował na zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii* (PCP) pomimo profilaktyki cotrimoksazolem podczas skojarzonego leczenia prednizolonem, takrolimusem i RTX. Dlatego należy wyjaśnić skuteczność profilaktyki PCP u pacjentów poddawanych leczeniu RTX. Ponadto obserwowano hipogammaglobulinemię u około połowy pacjentów i zgłaszano przedłużoną hipogammaglobulinemię.

Noone 2018

Rytuksymab jest ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany u większości dzieci; jednak potencjalnie poważne działania niepożądane obejmują: utrzymujący się niski poziom limfocytów B, obniżenie się poziomu limfocytów B pamięci, ryzyko hipogammaglobulinemii, czasami wymagające wlewów immunoglobulin. Zgłaszano również rzadsze zdarzenia niepożądane, w tym śmiertelne zapalenie wątroby wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B, postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, zwłóknienie płuc, zapalenie mięśnia sercowego, pneumocystozę, wrzodziejące zapalenie okrężnicy i agranulocytozę. Ostatnio zgłaszano reakcje nadwrażliwości na rytuksymab podczas drugiego cyklu rytuksymabu.

Otukesh 2013

Terapia rytuksymabem jest bezpieczna i dobrze tolerowana u większości dzieci. Najczęściej odnotowane działania niepożądane były łagodne i przemijające, często występowały podczas infuzji dożylnych. Powikłania związane z infuzją są spowodowane przeciwciałami anti-CD20 i zwykle występują podczas pierwszej infuzji wyłącznie. Należą do nich: gorączka, dreszcze, wysypki, skurcze oskrzeli, niedociśnienie i anafilaksja. Objawy związane z infuzją można złagodzić przez podanie sterydu i leku przeciwhistaminowego. Kolejnym działaniem niepożądanych są infekcje.

Poważne powikłania, takie jak postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, zgłaszano u chorych z toczniem rumieniowatym układowym, jednakże wciąż nie jest jasne, czy to powikłanie jest spowodowane toczniem układowym rumieniowaty czy podaniem rytuksymabu. Rytuksymab był również związany z powikłaniami oddechowymi, takimi jak śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej i śmiertelne zwiłknięcie płuc, chociaż częstość występowania tych powikłań jest nieznaną. W jednej z publikacji opisującej 32 raporty, w sumie 62 przypadków, raportowano wystąpienie niewydolności oddechowej spowodowanej zastosowaniem rytuksymabu. Wydaje się, że działania niepożądane ze strony układu oddechowego występują częściej u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami płuc. Istnieją doniesienia o 2 przypadkach z SRNS u dzieci, u których rytuksymab wywołał problemy w obrębie dróg oddechowych. Do innych zgłaszanych działań niepożądanych należą: wrzodziejące zapalenie okrężnicy i hipogammaglobulinemia wymagające dożylnego podawania immunoglobulin.

ChPL MabThera: u pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Parametr	MabThera		
Substancja czynna	Rytuksymab		
Dawka jednorazowa	500 mg zgodnie ze Zleceniem MZ		
Źródło	Zlecenie MZ* (wartość netto / wartość brutto)	Obwieszczenie MZ** (CHB)	Komunikat DGL [^]
Oszacowany koszt 1 podania [PLN]	██████████	6 418.15	4 771.63
Oszacowany koszt 4 podań [PLN]	██████████	25 672.60	19 086.54

*W Zleceniu MZ przedstawiono wartość netto jednego opak. o mocy 500 mg – ██████████. Wartość brutto oszacowano na podstawie ceny netto produktu leczniczego MabThera ze zlecenia MZ, uwzględniając podatek VAT na poziomie 8% oraz marżę hurtowni farmaceutycznej na poziomie 5%.

**Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2018 r.;

[^]Komunikat DGL o wie kości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - maj 2018 r.;

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

Do dnia ukończenia niniejszego opracowania nie otrzymano opinii od ekspertów dot. liczebności pacjentów z steroidozależnym zespołem nerczycowym w Polsce.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia rytuksymabem na jednego pacjenta z grupy docelowej wyniesie:

- koszt 1 podania: ██████████ - kwota przedstawiono w Zleceniu MZ (wartość netto / brutto); 6 418,15 PLN (CHB na podstawie Obwieszczenie MZ); 4 771,63 PLN (na podstawie Komunikatu DGL).
- koszt 4 podań: ██████████ - kwota przedstawiono w Zleceniu MZ (wartość netto / brutto) 25 672,60 PLN (CHB na podstawie Obwieszczenie MZ); 19 086,54 PLN (na podstawie Komunikatu DGL).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

W odnalezionych wytycznych klinicznych, nie wskazano żadnej alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Wskazane terapie były zalecane przed zastosowaniem rytuksymabu.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 30 sierpnia 2018 r., znak: PLD.46434.3610.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 06.09.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- MabThera (rytuksymab), fiołka á 500 mg we wskazaniu: steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0).

Wniosek dotyczy pacjenta pediatrycznego (wiek 10 lat), w którego leczeniu stosowano: kortykosteroidy (prednizon, metyloprednizon), cyklofosfamid, cyklosporynę A, mykofenolan mofetylu, wlewy albuminy, leki moczopędne, preparaty heparyny oraz dożylną terapię metyloprednizolonem.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Zespół nerczycowy (ZN) powstaje w wyniku utraty białka, przede wszystkim albuminy z moczem w ilości przekraczającej możliwości kompensacyjne ustroju. Zwiększone wydalanie białka z moczem spowodowane jest wzmożoną przepuszczalnością błony filtracyjnej kłębuszków nerkowych w wyniku działania różnych czynników patologicznych lub wady ich mikrostruktury.

Warunkiem rozpoznania ZN jest:

- utrata białka z moczem w ilości > 50 mg/kg/dobę [lub wskaźnik białko/kreatynina w moczu (uPCR, urine protein to creatinine ratio) \geq 2 mg białka/1 mg kreatyniny (\geq 200 mg białka/1 mmol kreatyniny), lub obecność białka w teście paskowym na 3+];
- obniżenie stężenia albuminy w surowicy \leq 2,5 g/dl (\leq 25 g/l).

Powyższym objawom towarzyszy wystąpienie obrzęków i hiperlipidemii.

Wystąpienie utraty białka z moczem w ilości > 50 mg/kg/dobę [lub uPCR \geq 2 mg białka/1 mg kreatyniny (\geq 200 mg białka/1 mmol kreatyniny), lub obecność białka w teście paskowym na 3+] bez obniżenia stężenia albuminy w surowicy określa się mianem białkomoczu nerczycowego [PTND 2015].

U małych dzieci choroba przyjmuje postać idiopatycznego zespołu nerczycowego wieku dziecięcego, który przebiega z charakterystycznymi objawami klinicznymi i zmianami laboratoryjnymi, ale jego przyczyna nie została wyjaśniona [Jackowska 2011].

O steroidozależnym ZN mówimy, gdy wystąpią nawroty białkomoczu w trakcie zmniejszania dawki prednizonu lub w okresie krótszym niż 2 tygodnie po jego odstawieniu [PTND 2015].

Epidemiologia

Zachorowalność roczną szacuje się na ok 1/100 000 osób [Gajewski 2017]. Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) stanowi 90% przypadków ZN u dzieci między 1. i 10. rż. i 50% po 10. rż. Zapadalność na IZN wynosi 2–7 nowych przypadków/100 000 dzieci < 15 rż., a chorobowość sięga 16/100 000 dzieci. Około 20% dzieci choruje na ZN steroidooporny [PTND 2015].

Rokowanie

Powikłaniami zespołu nerczycowego są: zakrzepica (10–40% chorych), zakażenia, hiperlipidemia i niewydolność nerek [Gajewski 2017]. Dobra odpowiedź białkomoczu na leczenie kortykosteroidami, a następnie dobra odpowiedź na leczenie nawrotów świadczy o dobrym rokowaniu. Niepowodzenie leczenia lub wczesny nawrót zwykle przepowiada długą serią nawrotów. To może sugerować nie tylko obecność poważniejszej nefropatii, ale stanowi także wyzwanie dotyczące wyboru przyszłej terapii [Jackowska 2011].

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [Zlecenie MZ, ChPL MabThera]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiolka á 500 mg
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC02 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	Steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0)
Dawkowanie	1 x 500 mg
Droga podania	Dożylna (przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną)

Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	1 cykl (całkowity okres leczenia zaplanowano na 2 lata)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.</p> <p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>

W ChPL MabThera poinformowano, że nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ocenianego produktu u dzieci w wieku poniżej 18 lat (brak dostępnych danych).

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL MabThera]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	2 czerwca 1998, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Chłoniaki nieziarnicze • Przewlekła białaczka limfocytowa • Reumatoidalne zapalenie stawów • Złamaninowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń
Status leku sierociego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedkładanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu.

Wskazania rejestracyjne dla leku MabThera nie obejmują wskazania wynikającego ze zlecenia MZ, tj. steroidozależny zespół nerczycowy (ICD-10: N03.0).

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

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w populacji pediatrycznej ze steroidozależnym zespołem nerczycowym wykonano przeszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Ze względu na ograniczenia czasowe, wynikające z dużej ilości zleceń, nad którymi analitycy Agencji aktualnie pracują, ograniczono wyszukiwanie do opracowań wtórnych. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.09.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. Załączniki.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

- Populacja: pacjenci z populacji pediatrycznej (0-18 lat) ze steroidozależnym zespołem nerczycowym;
- Interwencja: rytuksymab;
- Komparator: dowolny;
- Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (wykluczono laboratoryjne i farmakokinetyczne punkty końcowe);
- Typ badań: przeglądy systematyczne bez/z metaanalizą.
- Inne: opublikowane w języku angielskim lub polskim w pełnym tekście (nie włączano abstraktów, plakatów konferencyjnych).

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Haffner 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	Cel: ocena możliwości terapeutycznych u pacjentów z steroidozależnym zespołem nerczycowy Przegląd systematyczny w bazie PubMed, (brak daty odcięcia). Interwencja: farmakologiczne metody leczenia steroidozależnego zespołu nerczycowego	<u>Kryteria włączenia:</u> Dzieci z steroidozależnym bądź cyklosporynozależnym (CyA) zespołem nerczycowym. Przeglądu został oparty na pięciu opisach przypadków (22 pacjentach) włączonych do prospektywnego wielośrodkowego badania.	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczność terapii rytuksymabem (RTX)
Noone 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	Cel: ocena możliwości terapeutycznych u pacjentów z steroidozależnym zespołem nerczycowy Przegląd systematyczny w bazie PubMed, Embase, and Cochrane (Początkowe wyszukiwanie zostało wykonane 29 listopada 2015 r. i powtórzone 1 grudnia 2017 r). Interwencja: farmakologiczne metody leczenia steroidozależnego zespołu nerczycowego	<u>Kryteria włączenia:</u> brak	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczność terapii rytuksymabem
Otukesh 2013 Brak danych	Cel: ocena możliwości terapeutycznych rytuksymabu u pacjentów z steroidozależnym zespołem nerczycowy Przegląd systematyczny w bazie PubMed, Embase, and Cochrane Interwencja: leczenia zespołu nerczycowego przy zastosowaniu rytuksymabu	<u>Kryteria włączenia:</u> Dzieci z zespołem nerczycowym	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczność terapii rytuksymabem

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia analizy: Ze względu na ograniczenia czasowe niniejsze opracowanie oparto na dowodach wtórnych. Tym samym nie wyszukiwano i nie włączano badań pierwotnych.

Ograniczenia jakości badań:

- Badania włączone do przeglądów były przeprowadzone na małej liczbie pacjentów. Ponadto w badaniach stosowano różną ilość dawek początkowych rytuksymabu (od 1 do 4). Dodatkowo czas trwania terapii w poszczególnych badaniach był różny.
- Brak długookresowych badań na temat bezpieczeństwa stosowanej terapii.
- Część pacjentów w czasie trwania terapii rytuksymabem otrzymywała dodatkowo immunosupresanty.
- W przeglądzie Otukesh 2013 brak w badaniach rozgraniczenia wyników osobno dla pacjentów z SDNS i z FRNS. Wyniki dla obu populacji pacjentów były podawane wspólnie.

6.3 Wyniki

4.2.3. 6.3.1. Badania wtórne

6.3.1.1. Analiza skuteczności

Haffner 2009

Skuteczność

Przegląd został oparty na pięciu opisach przypadków i 22 pacjentach włączonych do prospektywnego wieloośrodkowego badania. Pacjenci włączeni do tego badania cierpieli często na nawracający zespół nerczycowy wymagający intensywnej terapii immunosupresyjnej, w tym glukokortykoidów, inhibitorów kalcyneuryny, cyklofosfamidu, lewamisolu i mykofenolanu mofetylu (MMF), który albo nie był skuteczny w indukowaniu długotrwałej remisji i / lub był związany z ciężką toksycznością leku. Wykonana biopsja nerki wykazała zmiany minimalne (MCNS) u wszystkich dzieci, za wyjątkiem 3 pacjentów. Wszyscy pacjenci chorowali na ogniskowe segmentalne szklwienie (FSGS).

Rytuksymab (RTX) był stosowany jako terapia ratunkowa. Większość pacjentów otrzymywała od dwóch do czterech dawek RTX (375 mg / m²) tygodniowo. Leczenie RTX generalnie powtarzano, jeśli liczba obwodowych komórek CD19 wzrosła do więcej niż 1%.

U trzech z czterech pacjentów przedstawionych w opisach przypadków, u których nie stwierdzono białkomoczu po rozpoczęciu leczenia RTX, obserwowano od 4 do 16 miesięcy remisję zespołu nerczycowego. Jednak u dwóch pacjentów powtórzono terapię RTX, ponieważ nastąpił nawrót choroby. We francuskim badaniu wieloośrodkowym u 15 z 22 pacjentów podawanie RTX rozpoczęto w okresie wolnym od białkomoczu. Mediana czasu trwania choroby przed RTX wynosiła 11 lat (3,6-16,5). Podawanie RTX spowodowało całkowite zmniejszenie liczby obwodowych komórek B (to jest liczby CD19 = 0), które trwało od 2 do 11 miesięcy (mediana 6 miesięcy) u wszystkich pacjentów. Skuteczność leczenia RTX silnie zależała od stwierdzonego białkomoczu na początku leczenia RTX. Dodanie RTX jako dodatkowego leku do innych schematów immunosupresyjnych przyjmowanych przez pacjentów indukowało u trzech z tych pacjentów remisję po odpowiednio 21, 69 i 81 dniach.

U pacjentów bez białkomoczu na początku leczenia RTX, podawanym w skojarzeniu z innymi immunosupresantami, można było znacząco zmniejszyć (średnie zmniejszenie dawki o 70%) dawkę RTX. Jedną lub więcej terapii immunosupresyjnych można było wycofać u 19/22 pacjentów (85%), a całkowite wycofanie osiągnięto u 5/22 pacjentów (23%). RTX był skuteczny u wszystkich pacjentów, gdy był podawany w okresie wolnym od białkomoczu w połączeniu z innymi immunosupresantami.

Tabela 4. Rytuksymab u dzieci z zespołem nerczycowym steroido lub cyklosporyno zależnym

Badanie	N	Wyniki badania histologicznego	Wiek rozpoczęcia terapii RTX (lata)	Leki immunosupresyjne	RTX dawka	Odpowiedz	Follow up (miesiące)	Nawrót choroby
Benz et al. 2004	1	FSGS	15	Pred, CyA Tac, CP	375 mg/m ² , 4×tygodniowo	CRa	12	Nie
Gilbert et al. 2006	1	MCNS	15	Pred, Tac, CyA, levamisol, CP	375 mg/m ² , 4×tygodniowo	CRa	16	po 9 miesiącach odpowiedzi na RTX
Hofstra et al. 2007	1	MCNS	13	Pred, CyA, MMF, CP	1 g co drugi tydzień	CRa	4	Nie

Smith et al. 2007	1	MCNS	13	Pred, Tac, MMF	375 mg/m tygodniowo	CRa	6	Nie
Peters et al. 2008	1	MCNS	20	Pred, MMF, Tac	1 g co drugi tydzień	PRb	16	Po 13 miesiącach terapii oporność na RTX
Guignois 2008	22	MCNS 16, FSGS 3	14.3 (zakres: 6.3–22.1)	Pred, CyA, Tac, MMF, CP	375 mg/m 2–4× tygodniowo, dodatkowa dawka RTX jeśli CD19t <1%	CR 15/15a CR 3/7b 9.5	(zakres 6–39)	U 3/15 pacjentów po 7–13 miesięcy odpowiedzi na RTX

a pacjenci bez białkomoczu w czasie rozpoczęcia terapii RTX; b Pacjenci nefrotyczni w momencie rozpoczęcia leczenia RTX; **RTX**- Rytuksymab; **MCNS**-nefropatia o minimalnej zmianie; **FSGS**-ogniskowe segmentalne szklwienie; **PR**-częściowa remisja; **CR**-kompletna remisja; **Pred**-prednizolon; **CyA**- cyklosporyna; **MMF**-mykofenolan mofetylu; **MP**-metyloprednizolon; **Aza**-azatiopryna; **CP**-cyklofosfamid; Deksametazon

Wnioski

Wstępne wyniki dotyczące RTX, jako terapii ratunkowej u dzieci ze skomplikowanym zespołem nerczycowym zależnym od steroidów lub CyA są obiecujące.

Noone 2018

Skuteczność

Rytuksymab, chimeryczne przeciwciało monoklonalne anty-CD20, jest skuteczne i pozwala na odstawienie lub redukcję steroidów i innych środków w NS. Wstępne otwarte badanie RCT wykazało, że rytuksymab i niskie dawki prednizonu oraz inhibitorów kalcyneuryny nie ustępują standardowej terapii w utrzymywaniu krótkotrwałości remisji. Wyniki potwierdzono w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w porównaniu z placebo u 48 dzieci z FRNS lub SDNS. Pacjenci otrzymywali rytuksymab w dawce 375 mg / m² powierzchni ciała (maksymalnie 500 mg) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a grupa kontrolna otrzymywała placebo z podobną częstością. Dawka prednizonu była stopniowo zmniejszana po uzyskaniu przez pacjenta remisji. Zmniejszanie stężenia cyklosporyny rozpoczęto w 85 dniu leczenia i przerywano w 169 dniu. 50% okres wolny od nawrotów wyniósł (267 vs 101 dni, współczynnik ryzyka [HR] 0,267, 95% CI (0,135-0,528, p < 0,0001), a dzienna dawka steroidu była znacznie niższa u pacjentów, którym podawano rytuksymab w porównaniu do placebo (9,12 [SD 5,88] vs 20,85 [SD 9,28] mg / m² na dzień, p < 0,0001) przez 1 rok. W okresie obserwacji follow-up nawrót wystąpił u wszystkich dzieci przed 19 miesiącem od zakończenia terapii, co sugeruje, że korzyść z działania rytuksymabu nie była stała. Ostatnio wykazano również, że rytuksymab nie ustępował sterydom w utrzymywaniu remisji u pacjentów z SDNS nigdy nie poddanych działaniu inhibitora kalcyneuryny i którzy nie otrzymali ani MMF ani cyklofosfamidu w poprzedzających terapię 6 miesiącach.

Wnioski

Pomimo wielu korzyści z terapii rytuksymabem, potrzebne są dalsze badania stwierdzające: liczbę niezbędnych wlewów, a także 6 miesięczną powtarzalność wlewów. Należy zrozumieć długofalowe konsekwencje leczenia rytuksymabem u dzieci, ponieważ zastosowanie rytuksymabu jest rozważane na jeszcze wcześniejszym etapie choroby.

Otukesh 2013

Skuteczność

Początkowa dawka rytuksymabu różni się w badaniach dotyczących zespołu nerczycowego; w związku z tym nieznana jest optymalna dawka początkowa rytuksymabu u pacjentów z SDNS i FRNS. Nie jest również jasne, czy pacjenci potrzebują na początku jednej dawki lub wielu dawek rytuksymabu. Niektóre badania sugerowały tygodniowy wlew 375 mg / m² rytuksymabu przez 4 tygodnie, taki protokół wlewów jest stosowany u pacjentów z chłoniakiem. Inne raporty zalecają 2 tygodniowe dawki lub nawet pojedynczą dawkę 375 mg / m². Wydaje się jednak, że zastosowanie więcej niż jednej dawki rytuksymabu na początku jest związane z mniejszym ryzykiem nawrotów w przyszłości w porównaniu do pojedynczej dawki. Ponadto wydaje się, że wlew pojedynczej dawki rytuksymabu wywołuje krótkotrwałą remisję. Niedawno przeprowadzone badanie z Japonii wykazało pełną odpowiedź na rytuksymab u wszystkich 12 pacjentów otrzymujących go w pojedynczej dawce, ale mediana nawrotu u większości pacjentów wyniosła 129 dni.

Większość badań dotyczących stosowania rytuksymabu w SDNS i FRNS wykonano u pacjentów po nieskuteczności cyklosporyny lub toksyczności cyklosporyny. Brak jest danych, czy lepiej jest rozpocząć leczenie RTX przed lub po terapii immunosupresyjnej (cyklofosfamid, cyklosporyna itp.).

Pomimo tego, że w części badań długotrwała remisja po pojedynczej infuzji rytuksymabem była odnotowana u niektórych pacjentów, większość pacjentów doświadcza nawrotu od 9 do 12 miesięcy po początkowych infuzjach. Większość badań wykazała, że nawroty są zwykle związane ze wzrostem liczby komórek CD19, co wymaga dodatkowego stosowania rytuksymabu w celu kontynuacji supresji limfocytów B. Sugerowanym protokołem jest podawanie od 2 do 4 dawek rytuksymabu na początku i powtarzanie dawek, gdy obwodowa liczba komórek CD19 wzrośnie do więcej niż 1%. W innym protokole sugerowanym przez Guignonisa i współpracowników, powtarzane dawki rytuksymabu zależą od występowania nawrotów w ciągu pierwszych 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem. Jeśli wystąpi nawrót w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, sugerują one dodatkowe dawki rytuksymabu przez okres 18 miesięcy w celu supresji limfocytów CD19.

Większa ilość początkowych dawek rytuksymabu (1 do 2 w stosunku do 3 do 4 dawek) wpływa na zmniejszenie szansy przyszłych nawrotów choroby i wydłużenie okresu remisji. Niektóre badania wykazały skuteczność tylko 1 dawki rytuksymabu, jednakże czas trwania remisji w większości przypadków był krótki i niższy niż 1 rok. Niektórzy autorzy sugerują, że po początkowym podaniu rytuksymabu zastosowanie mykofenolanu mofetylu pomaga w utrzymaniu remisji. Mykofenolan mofetylu może wyeliminować konieczność powtarzania wlewności rytuksymabu, i w konsekwencji zmniejsza skutki uboczne powtarzanych dawek. Sharma i Filler opisali przypadek leczony rytuksymabem i mykofenolanem mofetylu. Nawrót nie wystąpił u tego pacjenta pomimo wzrostu liczby komórek CD19. Ito i jego współpracownicy przeprowadzili badanie kohortowe, obserwowali 9 pacjentów, którzy otrzymali mykofenolan mofetylu po infuzji rytuksymabu, grupę kontrolną stanowiło 7 pacjentów którzy nie otrzymali mykofenolanu mofetylu. Stwierdzono, że liczba nawrotów była istotnie niższa u pacjentów leczonych kombinacją rytuksymabu i mykofenolanu mofetylu w ciągu 1 roku leczenia (0,4 w porównaniu do 2,3, $p < 0,005$). Dodatkowo, dzienna dawka prednizolonu była znacznie mniejsza u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylem i rytuksymabem niż u pacjentów leczonych samym rytuksymabem (0,11 mg / kg / dobę vs 0,46 mg / kg / dzień, $p < 0,05$). W innym badaniu wykazano, że zastosowanie cyklosporyny po podaniu pojedynczej dawki rytuksymabu powodowało podtrzymanie remisji pomimo zmniejszenia dawki prednizolonu.

Wnioski

Rytuksymab stosuje się od 2006 roku, jako obiecującą terapię leczenia zespołu nerczycowego. W większości badań rytuksymab powodował zmniejszenie białkomoczu lub indukował całkowitą remisję. Poprawiał odpowiedź na steroidy i cyklosporynę. Niemniej istnieje tendencja do publikacji prac, gdzie uzyskano pozytywną odpowiedź na rytuksymab. Ponadto wciąż nie wiemy, kiedy należy rozpocząć leczenie rytuksymabem u pacjentów z SDNS i SRNS. Brak jest wytycznych dotyczących dawki i czasu trwania leczenia. Dalsze badania są niezbędne, aby określić dawkę przy ponownym zastosowaniu rytuksymabu w nawrotach. Trudno też jest przewidzieć skutki uboczne, szczególnie przy długotrwałych terapiach. W przyszłości rytuksymab może być rozważany jako substytut cyklofosfamidu i cyklosporyny, które mają gorszy profil bezpieczeństwa.

Tabela 5. Wyniki badań zastosowania rytuksymabu u dzieci z zespołem nerczycowym i częstym nawracającym zespołem nerczycowym

Badanie	N	Odpowiedz			Dawka początkowa	Nawrót choroby	Mediana czasu do nawrotu choroby	Reakcja na nawrót choroby	Wnioski
		całkowita	częściowa	brak					
Guignonis et al	20	19	0	0	375 mg/m ² , 2 do 4 dawek na tydzień	3	-	-	Rytuksymab jest skuteczny u pacjentów steroidozależnych, zwłaszcza w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i stosowanego u pacjentów w okresie nie występowania podczas białkomoczu.
Kamei et al	12	12	0	0	375 mg/m ² , pojedyncza dawka	9	4 miesiące	różny	Rytuksymab w pojedynczej dawce jest skuteczny u pacjentów z steroidozależnym zespołem nerczycowym przez krótki czas
Smith et al	1	1 (9 miesięcy)	0	0	375 mg/m ² , pojedyncza dawka	0	-	-	Pojedyncza dawka rytuksymabu jest rekomendowana u pacjentów steroidozależnym zespołem nerczycowym
Sellier-Leclerc et al	30	30	0	0	Początkowa dawka 375 mg / m ² / w (1 do 4 dawek), powtarzane dawki przez 15 miesięcy;	12	-	Spadek limfocytów B u 10 pacjentów	Długotrwały spadek limfocytów B przez 15 miesięcy prowadzi do długotrwałej remisji po zaprzestaniu podawania rytuksymabu u 2/3 pacjentów.
Kemper et al	37	26 (> 1 rok)	0	0	375 mg/m ² /w (1 do 4 dawek)	24	9 miesięcy	Długookresowa remisja u 20 pacjentów	Czas do pierwszego nawrotu jest znacznie krótszy u pacjentów otrzymujących 1 lub 2 dawki leku aniżeli u pacjentów otrzymujących 3 lub 4 dawki na początku leczenia
Prytula et a	28	23	0	3	375 mg/m ² / w (1 do 4 dawek)	13	6 miesięcy	-	Wystąpił wysoki odsetek odpowiedzi na początkowy wlew rytuksymabu.
Benz et al	1	1 (13 miesięcy)	0	0	375 mg/m ² / w 4 dawki)	0	-	-	-
Beco et al	1	1 (14 miesięcy)	0	0	375 mg/m ² / w 2 dawki)	0	-	-	-
Gilbert et al	1	1 (rok)	0	0	375 mg/m ² / w 4 dawki)	1	12	-	Nawrót został udokumentowany wzrostem ilości komórek B
Fujinaga et al	10	10	0	0	375 mg/m ² pojedyncza dawka	5	-	-	Nawrót był obserwowany u pacjentów, którzy odstawiili cyklosporynę po infuzji rytuksymabem.
Hofstra et al	1	0	1	0	1000 mg – 2 dawki	-	-	-	-
Gulati et al	24	20	0	0	375 mg/m ² / w 2 dawki)	3	-	-	-
Dalocchio et al	1	1 (> 1 rok)	0	0	375 mg/m ² / w 3 dawki	0	-	-	-

- brak danych

7. Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa na podstawie badań

Haffner 2009

Działania niepożądane obserwowano u około połowy pacjentów. Były one łagodne. U 5 pacjentów: wypryski skórne, ból brzucha, ból głowy lub łagodne niedociśnienie. U jednego pacjenta stwierdzono arytmie przedsionkową pod koniec pierwszej infuzji, która nie pojawiła się ponownie podczas kolejnych wlewów. Każdy z pacjentów wykazywał przemijający skurcz oskrzeli lub neutropenię z zapaleniem dziąseł. Jeden pacjent zachorował na zapalenie płuc spowodowane przez *Pneumocystis carinii* (PCP) pomimo profilaktyki cotrimoksazolem podczas skojarzonego leczenia prednizolonem, takrolimusem i RTX. Dlatego należy wyjaśnić skuteczność profilaktyki PCP u pacjentów poddawanych leczeniu RTX. Ponadto obserwowano hipogammaglobulinemię u około połowy pacjentów i zgłaszano przedłużoną hipogammaglobulinemię. Z tego względu konieczne jest ściśle monitorowanie hipogammaglobulinemii i ustalenie wytycznych dotyczących substytucji immunoglobulin u pacjentów przyjmujących RTX. Pomimo tych ograniczeń, wstępne wyniki dotyczące RTX jako terapii ratunkowej u dzieci ze skomplikowanym zespołem nefrotycznym zależnym od steroidów lub CyA są obiecujące.

Noone 2018

Rytuksymab jest ogólnie bezpieczny i dobrze tolerowany u większości dzieci; jednak potencjalnie poważne działania niepożądane obejmują: utrzymujący się niski poziom limfocytów B, obniżenie się poziomu limfocytów B pamięci, ryzyko hipogammaglobulinemii, czasami wymagające wlewów immunoglobulin. Zgłaszano również radsze zdarzenia niepożądane, w tym śmiertelne zapalenie wątroby wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B, postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, zwłóknienie płuc, zapalenie mięśnia sercowego, pneumocystozę, wrzodziejące zapalenie okrężnicy i agranulocytozę. Ostatnio zgłaszano reakcje nadwrażliwości na rytuksymab podczas drugiego cyklu rytuksymabu.

Otukesh 2013

Terapia rytuksymabem jest bezpieczna i dobrze tolerowana u większości dzieci. Najczęściej odnotowane działania niepożądane były łagodne i przemijające, często występowały podczas infuzji dożylnych. Powikłania związane z infuzją są spowodowane przeciwciałami anti-CD20 i zwykle występują podczas pierwszej infuzji wyłącznie. Należą do nich: gorączka, dreszcze, wysypki, skurcze oskrzeli, niedociśnienie i anafilaksja. Objawy związane z infuzją można złagodzić przez podanie sterydu i leku przeciwhistaminowego. Kolejnym działaniem niepożądanych są infekcje.

Poważne powikłania, takie jak postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, zgłaszano u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym, jednakże wciąż nie jest jasne, czy to powikłanie jest spowodowane toczeniem układowym rumieniowatym czy podaniem rytuksymabu. Rytuksymab był również związany z powikłaniami oddechowymi, takimi jak śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej i śmiertelne zwłóknienie płuc, chociaż częstość występowania tych powikłań jest nieznaną. W jednej z publikacji opisującej 32 raporty, w sumie 62 przypadków, raportowano wystąpienie niewydolności oddechowej spowodowanej zastosowaniem rytuksymabu. Wydaje się, że działania niepożądane ze strony układu oddechowego występują częściej u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z chorobami płuc. Istnieją doniesienia o 2 przypadkach z SRNS u dzieci, u których rytuksymab wywołał problemy w obrębie dróg oddechowych. Do innych zgłaszanych działań niepożądanych należą: wrzodziejące zapalenie okrężnicy i hipogammaglobulinemię wymagające dożylnego podawania immunoglobulin. Niektóre badania sugerują monitorowanie hipogammaglobulinemii u pacjentów leczonych rytuksymabem i substytucję, jeśli to konieczne. Istnieje potrzeba przeprowadzenia dalszych badań klinicznych, aby określić bezpieczeństwo zastosowania rytuksymabu. W przyszłości stosowanie humanizowanych postaci tych przeciwciał zmniejszy reakcje alergiczne związane z infuzją.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL MabThera przedstawiono poniżej. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$.

Tabela 6. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej produkt leczniczy MabThera

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość występowania działań niepożądanych	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli
	Często	posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, + trombocytopenia
	Często	niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyńnoro- wuchowy
	Często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój
Zaburzenia oka	Często	zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	Często	zawał serca*, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności
	Często	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia polykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	świąd, wysypka, łysienie
	Często	pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	wzmoczone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy
	Często	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa
Badania diagnostyczne	Bardzo często	obniżony poziom IgG

*obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoxycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

URPL

Odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu na stronie URPL. Ostatni komunikat z 08.11.2013 r. dotyczył wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab). W komunikacie zawarto informację, że każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia lekiem MabThera powinien być poddany badaniu przesiewowemu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, a także, że pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem, a pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (ale bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego) przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych. Pacjenci ci powinni być monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Komunikat z 05.08.2011 r. dotyczył reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Zawarto w nim informację, że od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS u chorych, którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu. W związku z tym na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu dożylnego produktu MabThera, pacjenta należy poddać premedykacji 100 mg metyloprednizolonu. Przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze zastosować premedykację lekiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym (np. paracetamol) oraz lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminę). Należy także ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym.

W przypadku wystąpienia anafilaksji lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości czy reakcji na wlew dożylny należy natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu oraz włączyć odpowiednie leczenie.

Źródło: <http://urpl.gov.pl/pl> [dostęp w dniu 4.09.2018].

FDA

Odnaleziono komunikat z 25.09.2013 r. ws. nowych zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B przy stosowaniu leków hamujących układ immunologiczny i przeciwnowotworowych, w tym rytuksymabu. FDA zatwierdziła w tzw. Boxed Warning informację o ryzyku reaktywacji wirusa oraz konieczność zawarcia dodatkowych zaleceń dotyczących badań przesiewowych, monitorowania i postępowania z pacjentami przyjmującymi rytuksymab.

Źródło: <https://www.fda.gov/> [dostęp w dniu 4.09.2018].

WHO

W bazie VigiBase najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (19 420), infekcje i zakażenia (13 541), zaburzenia krwi i układu chłonnego (10 199) zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (10 105) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (8802).

Źródło: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/> [dostęp w dniu 4.09.2018].

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2018 r. produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest refundowany w ramach programów lekowych:

- „Leczenie Chłoniaków Złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)”, załącznik B.12.;
- „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, załącznik B.33.;
- „Leczenie Aktywnej Postaci Ziarniniakowości z Zapaleniem Naczyń (GPA) lub Mikroskopowego Zapalenia Naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8)”, załącznik B.75.;
- „Leczenie Rytuksymabem Ciężkiej Pęcherzycy Opornej na Immunosupresję (ICD-10 L 10)”, załącznik B.91.

oraz w ramach katalogu C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) – załącznik C.51. Lek wydawany jest pacjentom bezpłatnie.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego MabThera (rytuksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fioł. po 50 ml) wg Obwieszczenia MZ wynosi 6 418,15 PLN. Cena hurtowa brutto preparatu równa się jego wysokości limitu finansowania.

Wg Komunikatu DGL* o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - maj 2018 r.*, który posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację rytuksymabu, średni koszt ponoszony przez NFZ na refundację jednego opak. produktu leczniczego MabThera (rytuksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fioł. po 50 ml) wyniósł 4 771.63 PLN.

*http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl_7201.html [dostęp 24.09.2018 r.]

Na stronie EMA** (European Medicines Agency) odnaleziono informację, iż obok produktu leczniczego MabThera zarejestrowanych jest sześć preparatów, których substancją czynną jest rytuksymab (tj. Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo, Truxima wszystkie zarejestrowane w 2017 r.). Nie odnaleziono informacji na temat cen ww. leków. W przypadku wpisania na listę leków refundowanych biopodobnych produktów leczniczych zawierających rytuksymab, to zgodnie z art.13. ust. 2 Ustawy Refundacyjnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) ich urzędowa cena zbytu byłaby odpowiednio niższa od ceny preparatu MabThera.

**http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Rituximab&keywordSearch=Submit&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics [dostęp 24.09.2018 r.]

Zgodnie z uwagami przytoczonymi w rozdziale 11. „Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania” - rytuksymab można zastosować u pacjentów po nieskuteczności i/lub nasilonej nietolerancji na wcześniejsze terapie, nie wyznaczono komparatora dla preparatu MabThera w omawianym wskazaniu.

Przedstawione w Zleceniu MZ dawkowanie dotyczy 1 cyklu leczenia. Koszt wnioskowanej terapii dot. 1 fiołki o mocy 500 mg, natomiast z Zleceniu MZ wskazano, że całkowity okres leczenia zaplanowano na dwa lata. W Zleceniu MZ nie przedstawiono informacji na temat źródeł finansowania kolejnych cykli leczenia.

Oszacowania kosztu rytuksymabu dokonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ z 29 sierpnia 2018 r, Komunikatu DGL za styczeń-maj 2018 r. oraz prac, w których wskazano sposób dawkowania rytuksymabu tj. od 1 do 4 podań rytuksymabu w dawce 375 mg/m² powierzchni w odstępach cotygodniowych (PTND 2015, KDIGO 2012 i 2013, Noone 2018, Otukesh 2013).

Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszt leku, uwzględniając wariant, w którym pacjent otrzymuje jeden cykl leczenia zgodnie ze Zleceniem MZ oraz wariant, w którym pacjent otrzymuje 4 cykle leczenia zgodnie z maksymalną ilością dawek rytuksymabu wskazaną w pracach: KDIGO 2012, Noone 2018 i Otukesh 2013. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Dane kosztowe technologii wnioskowanej

Parametr	MabThera		
Substancja czynna	Rytuksymab		
Dawka jednorazowa	500 mg zgodnie ze Zleceniem MZ		
Źródło	Zlecenie MZ* (wartość netto / wartość brutto)	Obwieszczenie MZ** (CHB)	Komunikat DGL [^]
Oszacowany koszt 1 podania [PLN]	██████████	6 418.15	4 771.63
Oszacowany koszt 4 podań [PLN]	██████████	25 672.60	19 086.54

*W Zleceniu MZ przedstawiono wartość netto jednego opak. o mocy 500 mg – ██████████. Wartość brutto oszacowano na podstawie ceny netto produktu leczniczego MabThera ze zlecenia MZ, uwzględniając podatek VAT na poziomie 8% oraz marżę hurtowni farmaceutycznej na poziomie 5%.

**Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2018 r.;

[^]Komunikat DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - maj 2018 r.;

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

Do dnia ukończenia niniejszego opracowania nie otrzymano opinii od ekspertów dot. liczebności pacjentów z steroidozależnym zespołem nerczycowym w populacji pediatrycznej w Polsce.

Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia rytuksymabem na jednego pacjenta z grupy docelowej wyniesie:

- koszt 1 podania: ██████████ - kwota przedstawiono w Zleceniu MZ (wartość netto / brutto); 6 418,15 PLN (CHB na podstawie Obwieszczenie MZ); 4 771,63 PLN (na podstawie Komunikatu DGL).
- koszt 4 podań: ██████████ - kwota przedstawiono w Zleceniu MZ (wartość netto / brutto) 25 672,60 PLN (CHB na podstawie Obwieszczenie MZ); 19 086,54 PLN (na podstawie Komunikatu DGL).

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

W dniu 10.09.2018 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (<http://ptnfd.org/zalecenia/>);
- Kiney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO (<https://kdigo.org/guidelines/>);
- European Society for Paediatric Nephrology (<https://espn-online.org/guidelines.php>).

Tabela 8. Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w steroidozależnym zespole nerczycowym – populacja pediatria

Organizacja, rok	Opis zaleceń
PTND 2015* (Polska)	<p>W leczeniu zespołu nerczycowego steroidozależnego i przebiegającego z częstymi nawrotami zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/m²/dobę lub 2 mg/kg/dobę nie krócej niż do uzyskania remisji [1B].</p> <p>Zaleca się następujący sposób redukcji dawek prednizonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prednizon 40 mg/m²/48 godz. lub 1,5 mg/kg/48 godz. przez co najmniej 4 tygodnie [2B]; - stopniowa redukcja dawki prednizonu w czasie ≥ 3 miesiące [2B, C]. <p>Sugeruje się stosowanie monoterapii steroidami, o ile nie występują objawy niepożądane leczenia [2D].</p> <p>W przypadkach nawrotu o ciężkim obrazie klinicznym leczenie można zacząć od podania dożylnie 3–6 uderzeniowych dawek („pulsów”) metyloprednizolonu w dawce 10-15 mg/kg masy ciała na 24 lub 48 godz. (≤ 1,0 g/1,73 m² powierzchni ciała i ≤ 1,0 g/dawkę) [2D].</p> <p>Sugeruje się stosowanie przewlekłe najniższej dawki glikokortykosteroidów utrzymujących pacjenta w remisji. Glikokortykosteroidy w takich przypadkach muszą być podawane co 48 godzin [1D].</p> <p>W przypadku wystąpienia infekcji u dziecka otrzymującego prednizon co drugi dzień, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu, dopuszcza się zwiększenie stosowanej aktualnie dawki do codziennej na okres trwania infekcji [2C].</p> <p>Zaleca się włączenie leczenia cyklofosfamidem (CYC) u dzieci z zespołem nerczycowym steroidozależnym i przebiegającym z częstymi nawrotami [1B]. Zalecana dawka: 2 mg/kg/dobę przez 8-12 tygodni (maks. dawka kumulacyjna 168 mg/kg) [1B].</p> <p>Dopuszcza się zastosowanie lewamizolu w częstych nawrotach ZN oraz steroidozależnych ZN. Zalecana dawka: 2,5 mg/kg co 48 godz. przez 12 miesięcy [2B].</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu dzieci ze steroidozależnym ZN lub ZN z częstymi nawrotami [1C]. Zalecana dawka dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cyklosporyny A (CsA): 4–6 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych pod kontrolą stężenia we krwi [1A]; - takrolimusu (TAC): 0,1 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych [2D] pod kontrolą stężenia we krwi [2C]. <p>U dzieci z ZN steroidozależnym i przebiegającym z częstymi nawrotami można zastosować mykofenolan mofetylu (MMF) [1C]. Zalecana dawka: MMF 1200 mg/m²/dobę w 2 dawkach podzielonych. Monitorowanie stężenia kwasu mykofenolowego (MPA) w surowicy — w indywidualnych przypadkach [2C].</p> <p>Stosowanie rytuksymabu powinno być zarezerwowane dla wyjątkowych przypadków nieskuteczności dotychczasowej terapii i/lub występowania jej bardzo nasilonych objawów niepożądanych, niemniej przed wystąpieniem objawów przewlekłej choroby nerek [2C].</p>
KDIGO 2012 i 2013 (Międzynarodowa)	<p>Sugeruje się, by nawroty u dzieci z częstymi nawrotami lub steroidozależnym ZN były leczone prednizonem** podawanym codziennie do czasu osiągnięcia remisji przez co najmniej 3 dni, następnie prednizon co drugi dzień przez 3 miesiące (2C). Sugeruje się, by prednizon podawać co drugi dzień w najniższej dawce żeby podtrzymać remisję bez działań niepożądanych (2D). Sugeruje się, żeby podawać prednizon codziennie w najniższej dawce, żeby podtrzymać remisję bez działań niepożądanych u dzieci ze steroidozależnym ZN, kiedy prednizon podawany co drugi dzień nie jest skuteczny (2D). Sugeruje się, by prednizon codziennie podawać podczas epizodów górnego układu oddechowego i innych infekcji w celu redukcji ryzyka nawrotów u dzieci z częstymi nawrotami i steroidozależnym ZN, którzy są na prednizonie co drugi dzień (2C).</p> <p>Zaleca się przepisywanie leków umożliwiających zmniejszenie kortykosteroidów u dzieci z częstymi nawrotami i steroidozależnym ZN, u których wystąpiły działania niepożądane związane z kortykosteroidami (1B).</p> <p>Zaleca się leki alkilujące, cyklofosfamid lub chlorambucyl, jako leki umożliwiające zmniejszenie dawek kortykosteroidów u pacjentów z częstymi nawrotami w ZN (1B) oraz sugeruje się ich podawanie u dzieci ze steroidozależnym ZN (2C).</p> <p>Zaleca się podawanie: lewamizolu (1B), inhibitorów kalcyneuryny: cyklosporyna lub takrolimus (1C), mykofenolanu mofetylu (2C) jako leków umożliwiających zmniejszenie dawek kortykosteroidów.</p> <p>Sugeruje się, żeby rytuksymab był rozważony tylko u dzieci ze steroidozależnym ZN, które mają kontynuowane częste nawroty, pomimo optymalnej terapii skojarzonej prednizonem i lekami umożliwiającymi zmniejszenie kortykosteroidów i/lub które miały poważne działania niepożądane związane z terapią (2C).</p> <p>Sugeruje się, żeby mizorybina nie była stosowana, jako lek umożliwiający zmniejszenie kortykosteroidów u pacjentów z częstymi nawrotami i steroidozależnym ZN (2C). Zaleca się, żeby azatiopryna nie była stosowana jako lek umożliwiający zmniejszenie kortykosteroidów u pacjentów z częstymi nawrotami i steroidozależnym ZN (1B).</p>

*w wytycznych poinformowano, że brano pod uwagę zalecenia KDIGO 2012. **prednizon i prednizolon są równoważne.

Stopień dowodów: A – wysoki (istnieje pewność, że prawdziwy efekt znajduje się blisko oszacowanego), B – umiarkowany (prawdziwy efekt jest prawdopodobnie blisko oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest znaczna różnica), C – niski (prawdziwy efekt może być znacznie inny od oszacowanego), D – bardzo niski (oszacowany efekt jest bardzo niepewny i często będzie daleko od prawdziwego).

W odnalezionych wytycznych klinicznych u dzieci ze steroidozależnym ZN przebiegającym z częstymi nawrotami zaleca się stosowanie: prednizonu, metyloprednizolonu, cyklofosfamidu, inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus), mykofenolanu mofetylu, lewamizolu, leków alkilujących lub chlorambucylu. Rytuksymab można zastosować u pacjentów po nieskuteczności i/lub nasilonej nietolerancji na wcześniejsze terapie.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, brak jest technologii alternatywnych dla rytuksymabu stosowanego w ocenianym wskazaniu.

12. Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

13. Piśmiennictwo

Badania wtórne

- Haffner 2009** D.Haffner, D. Fischer. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr Nephrol* (2009) 24:1433–1438.
- Noone 2018** D.Noone, K.Iijima, R.Parekh. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018 Jul 7;392(10141):61-74.
- Otukesh 2013** Livia Almeida Dutra, Fabiano Abrantes, Fabio Fieni Toso, José Luiz Pedrosa, Orlando Graziani Povoas H.Otukesh, R. Hoseini, N. Rahimzadeh, M. Fazel. Rituximab in the Treatment of Nephrotic Syndrome. A Systematic Review. *Iran J Kidney Dis*. 2013 Jul;7(4):249-56.

Wytyczne kliniczne

- KDIGO 2012** Kidney Disease Improving Global Outcomes, Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, vol 2, JUNE 2012
- KDIGO 2013** Lombel RM., Gipson DS., Hodson EM., Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO, *Pediatr Nephrol* (2013) 28:415–426
- PTND 2015** Ziółkowska H., Bałasz-Chmielewska I., Grenda R., Musiał K., Ogarek I., Szczepańska M., Zachwieja J., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym, *Forum Nefrologiczne* 2015, tom 8, nr 4, 238–256

Pozostałe publikacje

- ChPL MabThera** Charakterystyka Produktu leczniczego MabThera
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [dostęp: 24.09.2018 r.]
- Komunikat DGL** Komunikat DGL z 23.08.2018 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań za styczeń-maj 2018 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7201.html> [dostęp: 24.09.2018 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.09.2018 r.;
- Jackowska 2011** Jackowska T. (red. polska), *Pediatric. Diagnostyka i leczenie, Lum GM., Nerki i drogi moczowe*, Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o., Lublin 2011, tom II, str. 703-704
- Gajewski 2017** Gajewski P (red.), *Interna Szczeklika 2017. Myśliwiec M. Przewlekła choroba nerek*, Medycyna Praktyczna. Kraków 2017, str. 1571-1574
- PTND 2015** Ziółkowska H., et al., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym, *Forum Nefrologiczne* 2015, tom 8, nr 4, 238–256

14. Załączniki

14.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 12.09.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#40	Search (((((((("Child"[Mesh]) OR Child*[Title/Abstract])) AND (((((Nephrot*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract]) OR "Nephrotic Syndrome"[Mesh])) AND (((((Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Mabthera[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract])) OR (((GP2013[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract])) OR "Rituximab"[Mesh])))) AND (((("Steroids"[Mesh]) OR Steroid*[Title/Abstract]) OR ((Steroid dependent) OR Steroid-dependent))) AND (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])))) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh])) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type]))))	66
#38	Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR (Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract])) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])))) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh])) OR (Evidence-Based[Title/Abstract]) OR (Evidence Based[Title/Abstract]) OR (EvidenceBased[Title/Abstract])) OR (((((((((study*[Title/Abstract]) OR (trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract])) AND (((((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR ("Review"[Publication Type]))	6181720
#37	Search (((((((("Child"[Mesh]) OR Child*[Title/Abstract])) AND (((((Nephrot*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract]) OR "Nephrotic Syndrome"[Mesh])) AND (((((Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Mabthera[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract])) OR (((GP2013[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract])) OR "Rituximab"[Mesh])))) AND (((("Steroids"[Mesh]) OR Steroid*[Title/Abstract]) OR ((Steroid dependent) OR Steroid-dependent))	147
#36	Search (((("Steroids"[Mesh]) OR Steroid*[Title/Abstract]) OR ((Steroid dependent) OR Steroid-dependent)	935859
#34	Search ("Steroids"[Mesh]) OR Steroid*[Title/Abstract]	933828
#33	Search Steroid*[Title/Abstract]	221094
#32	Search "Steroids"[Mesh]	817425
#28	Search (Steroid dependent) OR Steroid-dependent	76555
#27	Search Steroid dependent	76555
#26	Search Steroid-dependent	2439
#22	Search (((("Child"[Mesh]) OR Child*[Title/Abstract])) AND (((((Nephrot*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract]) OR "Nephrotic Syndrome"[Mesh])) AND (((((Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Mabthera[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract])) OR (((GP2013[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract])) OR "Rituximab"[Mesh]))	190
#21	Search ("Child"[Mesh]) OR Child*[Title/Abstract]	2216262
#20	Search Child*[Title/Abstract]	1298384
#19	Search "Child"[Mesh]	1786245
#16	Search (((((((Nephrot*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR "Nephrotic Syndrome"[Mesh])) AND (((((Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Mabthera[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract])) OR (((GP2013[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract])) OR "Rituximab"[Mesh]))	436

#15	Search (((Nephrot*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract])) OR "Nephrotic Syndrome"[Mesh]	22423
#14	Search (Nephrot*[Title/Abstract]) AND Syndrom*[Title/Abstract]	18715
#13	Search Nephrot*[Title/Abstract]	42456
#12	Search Syndrom*[Title/Abstract]	910114
#10	Search "Nephrotic Syndrome"[Mesh]	15249
#7	Search (((Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Mabthera[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract])) OR (((GP2013[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract])) OR "Rituximab"[Mesh]	19869
#6	Search ((Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Mabthera[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract])) OR (((GP2013[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract])	17715
#5	Search ((GP2013[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract]	61
#4	Search (Mabthera[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract]	409
#3	Search Rituximab[Title/Abstract]	17605
#2	Search "Rituximab"[Mesh]	11963

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 12.09.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp rituximab/	66582
2	rituximab.ab,kw,ti.	37939
3	mabthera.ab,kw,ti.	352
4	reditux.ab,kw,ti.	11
5	ritemvia.ab,kw,ti.	0
6	rituxan.ab,kw,ti.	541
7	rituxin.ab,kw,ti.	9
8	rituzena.ab,kw,ti.	0
9	rixathon.ab,kw,ti.	1
10	riximyo.ab,kw,ti.	0
11	truxima.ab,kw,ti.	7
12	tuxella.ab,kw,ti.	0
13	ct p10.ab,kw,ti.	45
14	ctp10.ab,kw,ti.	6
15	idec 102.ab,kw,ti.	0
16	idec c2b8.ab,kw,ti.	59
17	idec102.ab,kw,ti.	1
18	idecc2b8.ab,kw,ti.	2
19	c2b8.ab,kw,ti.	79
20	r 105.ab,kw,ti.	143
21	r105.ab,kw,ti.	43
22	rg 105.ab,kw,ti.	2
23	rg105.ab,kw,ti.	0
24	ro 452294.ab,kw,ti.	0
25	ro452294.ab,kw,ti.	0
26	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	38473
27	1 or 26	68775
28	exp nephrotic syndrome/	19942
29	"syndrom*".ab,kw,ti.	1142232
30	"Nephrot*".ab,kw,ti.	50117
31	"proteinur*".ab,kw,ti.	51293
32	"epste*".ab,kw,ti.	36669
33	30 or 31 or 32	128343

34	29 and 33	28687
35	28 or 34	33834
36	27 and 35	1522
37	exp child/	2175872
38	"child*".ab,kw,ti.	1457164
39	37 or 38	2588648
40	36 and 39	554
41	Steroid-dependent.ab,kw,ti.	3507
42	40 and 41	166
43	"Steroid*".ab,kw,ti.	279626
44	exp steroid/	1258368
45	41 or 43 or 44	1337716
46	40 and 45	491
47	exp "systematic review"/	175200
48	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	205731
49	47 or 48	267199
50	exp meta analysis/	147318
51	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	153258
52	50 or 51	199291
53	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	688517
54	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	5120414
55	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	8962469
56	54 and 55	2767191
57	53 or 56	3015441
58	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	999328
59	(consensus and development).ti,ab,kw.	25129
60	(outcomes and research).ti,ab,kw.	155892
61	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	38373
62	58 or 59 or 60 or 61	1161453
63	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	463805
64	"consensus*".ti,ab,kw.	186573
65	"standard*".ti,ab,kw.	1529702
66	"recommendation*".ti,ab,kw.	293646
67	"Guidance*".ti,ab,kw.	134917
68	"guideline*".ti,ab,kw.	451091
69	64 or 65 or 66 or 67 or 68	2328036
70	62 or 63 or 69	3409382
71	49 or 52 or 57 or 70	5552162
72	46 and 71	147

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 12.09.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Mesh descriptor: [Rituximab] explode all trees	903
#2	(Rituximab):ti,ab,kw OR (mabthera):ti,ab,kw OR (reditux):ti,ab,kw OR (rituxan):ti,ab,kw	3406
#3	#1 OR #2	3406
#4	Mesh descriptor: [Nephrotic Syndrome] explode all trees	319
#5	(Syndrom): ti,ab,kw	67148
#6	(Nephrot*):ti,ab,kw OR (proteinur*):ti,ab,kw OR (epste*):ti,ab,kw	6879
#7	#6 AND #5	1322

#8	#4 OR #7	1322
#9	#3 AND #8	53

14.2. Diagram selekcji badań

