

Opinia nr 31/2018
z dnia 10 sierpnia 2018 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilia A
– ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **pozytywnie opiniuje** zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII.

Wytyczne kliniczne umiejscawiają ocenianą technologię w panelu leków zalecanych do stosowania u pacjentów z nabytą hemofilią A.

W ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 3 badania stanowiące opis serii przypadków oraz 2 przeglądy niesystematyczne oceniające skuteczność rytuksymabu u pacjentów z nabytą hemofilią. Wyniki badań Tay 2009, Sarah 2016, Yang 2013 oraz niesystematycznego przeglądu opisów przypadków kobiet po porodzie Bonfanti 2015 wskazują, że pacjenci stosujący rytuksymab uzyskali całkowitą remisję choroby. Natomiast wyniki niesystematycznego przeglądu opisów przypadków D’Arena 2016 wykazały, iż u 123 ze 160 pacjentów (77%) uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 11 ze 160 (7%) pacjentów częściową odpowiedź na leczenie. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii w badaniu Sarah 2016 wykazały występowanie u pojedynczych pacjentów gorączki podczas neutropenii oraz aspiracyjnego zapalenia płuc, które zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Mabthera należą do działań niepożądanych, występujących często przy stosowaniu rytuksymabu. Jednak należy zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych wynikające z małej liczby włączonych pacjentów oraz niskiej jakości badań. Powyższe obniża wiarygodność wnioskowania.

Ocena wpływu na budżet płatnika, przy założeniu zastosowania terapii rytuksymabem u 10 pacjentów oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wykazała, że wydatki płatnika publicznego mogą wynosić około ████████ PLN brutto.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nabyta hemofilia A (ang. acquired haemophilia A, AHA) jest chorobą rzadką, autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała upośledzające funkcję czynnika krzepnięcia VIII, co prowadzi do zmniejszenia jego aktywności w osoczu. Przeciwciała te określa się mianem krążącego antykoagulantu lub inhibitora czynnika VIII. AHA objawia się nagle ciężką skazą krwotoczną. Najbardziej typowymi objawami dla AHA są rozległe wylewy krwi pod skórą, krwawienia śluzówkowe, krwawienia z ran po operacjach chirurgicznych oraz krwawienia po ekstrakcji zębów.

Ciężka skaza krwotoczna występująca w przebiegu AHA powoduje zgon u 3-22% chorych. Inhibitor czynnika VIII może samoistnie zaniknąć w ciągu kilku lub kilkunastu miesięcy u nawet 30% przypadków AHA. U kobiet, u których AHA wystąpiła po porodzie, odsetek samoistnych remisji jest wyższy. Do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu immunosupresyjnym dochodzi u ok. 20% chorych.

Zgodnie z danymi Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (aktualne na dzień 18 listopada 2015 r.), wskazanymi w treści Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018 liczba osób ze zdiagnozowaną nabytą hemofilią w Polsce wynosi 44.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne jako alternatywę dla rytuksymabu stosowanego w II linii leczenia wskazują możliwość zastosowania immunotolerancji oraz leków stosowanych w skojarzeniu z kortykosteroidami: azatioprynę, winkrystynę, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę. W III linii natomiast wytyczne wskazują skojarzenie leków cytotoksycznych z cyklosporyną.

Zgodnie z opinią eksperta główną alternatywną technologią wobec rytuksymabu w ramach leczenia pierwszego wyboru jest stosowanie prednizonu w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Natomiast w ramach leczenia drugiego wyboru stosowanie leków immunosupresyjnych: Cyklosporyny, mukofenolanu mofetylu, azatiopryny i winkrystyny w połączeniu z glikokortykosteroidami lub immunotolerancji („program Budapeszt”). Ponadto w przypadku braku odpowiedzi na wyżej wymienione leczenie pacjenci pozostają na terapii objawowej, zapobiegającej krwawieniom zalecane, polegającej na stosowaniu rVIIa (koncentrat rekombinowanego aktywnego cz. VII) lub aPCC (koncentrat aktywnych czynników zespołu protrombiny, ang. activated prothrombin complex concentrate).

W związku z faktem, iż:

- cyklosporyna, azatiopryna i mykofenolan mofetylu są dostępne dla pacjentów w ramach refundacji we wskazaniu pozarejestryjnym obejmującym choroby autoimmunologiczne;
- winkrystyna jest refundowana w ramach chemioterapii;
- czynniki krzepnięcia („program Budapeszt”) są refundowane dla pacjentów z nabytą hemofilią w ramach Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012-2018;

- leki cytotoksyczne z cyklosporyną są refundowane w ramach chemioterapii,

nie mogą one stanowić komparatora dla rytuksymabu, ze względu na fakt, iż zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W związku z powyższym za komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. best supportive care), obejmującą stosowanie leczenia zapobiegającego krwawieniom.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera jest wskazany w leczeniu:

- chłoniaków nieziarnicznych (NHL);
- przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL);
- reumatoidalnego zapalenia stawów;
- ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń.

Wnioskowane wskazanie – „leczenie nabytej hemofilii A – ciężkiego niedoboru czynnika krzepnięcia VIII” nie znajduje odzwierciedlenia we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku, tym samym jego zastosowanie będzie odbywać się poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy włączono:

- 3 badania obserwacyjne:
 - Tay 2009 – retrospektywny opis serii przypadków. Do badania włączono 25 pacjentów z nabytą hemofilią, w tym 6 pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii lub w skojarzeniu oraz 2 pacjentów leczonych innymi aktywnymi terapiami eliminującymi inhibitor w ramach II linii leczenia. Jakość badania została oceniona na 3/8 pkt wg skali NICE.
 - Sarah 2016 – jednośrodkowy, retrospektywny opis serii przypadków. Do badania włączono 4 pacjentów objętych terapią rytuksymabem (RCVP - terapia skojarzona: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon lub RCV - terapia skojarzona: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna). Jakość badania została oceniona na 2/8 pkt wg skali NICE.
 - Yang 2013 – jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne. Do badania włączono 39 pacjentów, wśród których 4 stosowało terapię rytuksymabem w II linii leczenia. Jakość badania została oceniona na 3/8 pkt wg skali NICE.
- 2 przeglądy niesystematyczne:
 - D’Arena 2016 – przegląd literatury dotyczącej stosowania rytuksymabu celem eradykacji inhibitora FVIII w populacji pacjentów z nabytą hemofilią. Do badania

włączono 46 publikacji, w których łącznie przedstawiono wyniki dla 160 pacjentów. W badaniach brali udział chorzy w wieku od 5 do 94 lat, jednak większość stanowiły osoby dorosłe. Rytuksymab stosowany był w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w różnych liniach leczenia.

- Bonfanti 2015 – przegląd 10 opisów i serii przypadków, dotyczących 13 pacjentek z poporodową nabytą hemofilią A leczonych rytuksymabem, w tym u połowy pacjentek rytuksymab był podany w przypadku niepowodzenia terapii I linii. Dodatkowo 10 pacjentek otrzymywało leczenie skojarzone z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Skuteczność

Badania obserwacyjne

W opisie serii przypadków Tay 2009 u pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii czas do uzyskania całkowitej remisji (niewykrywalny inhibitor FVIII lub miano inhibitora FVIII < 0,5 BU/ml) wynosił od 26 dni do ok. 18 miesięcy. Dwóch pacjentów leczonych rytuksymabem w skojarzeniu z prednizolonem uzyskało całkowitą remisję po odpowiednio ok. 1 miesiącu i 5 miesiącach. U pacjenta leczonego prednizolonem, azatiopryną i cyklofosfamidem czas do uzyskania całkowitej remisji wyniósł ok. 6 miesięcy, a u pacjenta leczonego cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizolonem wyniósł ok. 2,5 miesiąca.

W ramach badania Sarah 2016 uzyskano odpowiedź całkowitą na leczenie rytuksymabem wśród wszystkich 4 pacjentów włączonych do badania. Czas do uzyskania całkowitej remisji wynosił od 33 do 69 miesięcy w zależności od przyjętej linii leczenia.

Wyniki badania Yang 2013 wykazały, że wśród 4 pacjentów, którym dodano rytuksymab do terapii I linii uzyskano odpowiedź całkowitą w okresie 2 miesięcy. Jednak zdaniem autorów badania 4 przypadki są niewystarczające do oceny skuteczności rytuksymabu.

Przeglądy niesystematyczne

W publikacji D'Arena 2016 przedstawiono następujące wyniki analizy danych z włączonych badań:

- 123 pacjentów (77%) przyjmujących rytuksymab uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie;
- 11 pacjentów (7%) przyjmujących rytuksymab uzyskało częściową odpowiedź na leczenie;
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosił od 1 do 106 tygodni;
- czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wynosił od 1 do 82 miesięcy.

Natomiast publikacja Bonfanti 2015 wskazuje, że wszystkie pacjentki (13/13) uzyskały stabilną odpowiedź całkowitą. Czas trwania całkowitej remisji wynosił od 3 do 82 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Badania obserwacyjne

W badaniach Tay 2009 i Yang 2013 włączonych do głównej analizy skuteczności nie oceniano bezpieczeństwa analizowanej technologii.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii w opisie serii przypadków Sarah 2016 wykazały występowanie u pojedynczych pacjentów gorączki podczas neutropenii oraz aspiracyjnego zapalenia płuc. U żadnego pacjenta nie wystąpiła neuropatia. Jeden pacjent wymagał podania krwinek czerwonych z powodu krwawień, natomiast pacjentka z cukrzycą wymagała zmian w podawaniu insuliny, co było spowodowane terapią kortykosteroidami.

Przeglądy niesystematyczne

W badaniach włączonych do publikacji D'Arena 2016 oraz Bonfanti 2015 nie zareportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem ani powikłań infekcyjnych.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL MabThera, do bardzo często występujących działań niepożądanych należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Natomiast do często występujących działań niepożądanych należą: posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanym etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia, nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry, wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków zawierających rytuksymab.

Odnaleziono dwa komunikaty URPL:

- z dn. 8 listopada 2013 r. – dotyczący konieczności wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab). Ponadto wskazano, 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;
- z dn. 5 sierpnia 2011 r. – dotyczący reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Wskazano, 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. Podkreślono, że 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.

Odnaleziony komunikat FDA z 25 września 2013 r. wskazuje nowe zalecenia dotyczące 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.

Dodatkowo zgodnie z bazą VigiBase (WHO) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, infekcje i zakażenia, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency – EMA).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu MabThera (rytuksymab) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII, natomiast wskazania rejestracyjne obejmują: chłoniaki nieziarnicze (NHL), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL), reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne.

Zdaniem eksperta klinicznego korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku MabThera u chorych z rozpoznaniem nabytej hemofilii są większe niż ryzyko stosowania.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań klinicznych i obserwacyjnych, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu z BSC w analizowanym wskazaniu. Odnalezione dowody naukowe są klasyfikowane na niskich poziomach hierarchii doniesień naukowych oraz dotyczą małej grupy uczestników, co istotnie ogranicza wnioskowanie na ich podstawie. Odnalezione przeglądy zostały przeprowadzone w sposób niesystematyczny, co obniża ich wiarygodność.

Dodatkowo na niepewność powyższych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- pacjenci w badaniach stosowali rytuksymab w ramach różnych linii leczenia i w różnych skojarzeniach, co może wpływać na wyniki przez nich uzyskiwane;
- brak możliwości syntezy danych, ze względu na znaczną heterogeniczność populacji włączanych do badań;
- w badaniach włączonych do analizy pacjenci nie wykorzystali wszystkich opcji leczenia dostępnych w Polsce w ramach refundacji, stąd populacja ta może nie odpowiadać w pełni analizowanemu wskazaniu;

Efektywność technologii alternatywnych

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności stosowania BSC (ang. best supportive care) (będącego komparatorem w rozpatrywanym problemie decyzyjnym) w analizowanej populacji pacjentów.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 28-dniowej terapii wnioskowanym lekiem obejmuje podanie 32 fiolek leku. Cena 1 opakowania leku MabThera zawierającego 2 fiołki leku wynosi ██████████ PLN brutto. Biorąc pod uwagę te założenia koszt tygodniowej terapii dla 1 pacjenta wynosi ██████████ PLN brutto, a 28-dniowej ██████████ PLN brutto.

Należy mieć na uwadze również fakt, że rytuksymab może być stosowany w skojarzeniu i jest podawany w warunkach szpitalnych, co wpływa na wzrost kosztów takiej terapii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego populacja pacjentów z rozpoznaniem nabytej hemofilii A i wskazaniami do leczenia rytuksymabem obejmuje około 10 pacjentów. Oszacowany koszt terapii z perspektywy płatnika publicznego, zakładając 28-dniowy okres leczenia, wyniesie ██████████ PLN brutto.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do stosowania rytuksymabu w nabytej hemofilii A:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) 2011, Polska - zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A;
- The United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) 2017, Wielka Brytania – wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w przypadku nabytych inhibitorów koagulacji;
- The World Federation of Hemophilia (WFH) 2012 - konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia AHA;
- Huth-Kühne 2009 – rekomendacja dotycząca diagnozy i leczenia pacjentów z AHA.

We wszystkich wytycznych odniesiono się do stosowania rytuksymabu w leczeniu AHA. Brytyjskie wytyczne wskazują, iż rytuksymab może być rozważony jako pierwsza linia terapii jeżeli standardowy immunosupresant jest przeciwwskazany. Wszystkie wytyczne rekomendują stosowanie rytuksymabu w II linii leczenia eliminującego inhibitor, a w rekomendacji WFH 2012 wskazuje się również możliwość jego zastosowania w III linii.

Jako alternatywę dla rytuksymabu w II linii wytyczne wskazują dodanie do kortykosteroidu cyklofosfamidu (WFH 2012), a także inhibitory kalcyneuryny, leki immunosupresyjne oraz protokoły tolerancji immunologicznej (UKHCDO 2017). Polskie wytyczne jako alternatywę dla rytuksymabu wskazują rozważenie zastosowania immunotolerancji oraz następujących leków stosowanych w skojarzeniu z kortykosteroidami: azatiopryny, winkrystyny, mykofenolanu mofetylu i cyklosporyny. W III linii opcją alternatywną dla rytuksymabu jest skojarzenie leków cytotoksycznych z cyklosporyną (WFH 2012).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.07.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3341.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 200/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII oraz raportu nr OT.422.28.2018 MabThera (rituximab) we wskazaniu: nabyta hemofilia A – ciężki niedobór czynnika krzepnięcia VIII. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.