

Opinia nr 101/2020**z dnia 4 września 2020 r.****Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: inne określone
niedokrwistości aplastyczne (ICD-10:D61.8) u pacjentów
z przewlekłym zakażeniem EBV, w ramach ratunkowego dostępu
do technologii lekowej**

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 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: inne określone niedokrwistości aplastyczne (ICD-10:D61.8) u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem zastosowania najtańszego preparatu rytuksymabu spośród dostępnych w Polsce.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: inne określone niedokrwistości aplastyczne (ICD-10:D61.8) u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), pod warunkiem zastosowania najtańszego preparatu rytuksymabu spośród dostępnych w Polsce.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną rytuksymabu. Odnaleziono 4 opisy przypadków, gdzie zastosowano rytuksymab u pacjentów z anemią aplastyczną z zakażeniem EBV. Zaobserwowano odpowiedź na leczenie w 2 z 4 oddzielnie opisanych przypadków aplastycznej pancytopenii współistniejącej z chorobami EBV-zależnymi. Objawiła się ona spadkiem miana EBV-DNA w surowicy.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego wysoka wiremia DNA-EBV wpływa niekorzystnie na układ krwiotwórczy i będzie nasilała pancytopenię. Rozważanie podania rytuksymabu w tej sytuacji staje się jedyną możliwą opcją terapeutyczną. Redukcja liczby limfocytów B w wyniku zastosowania przeciwciał w produkcji rytuksymab, może zredukować ryzyko ponownego wzrostu replikacji wirusa EBV oraz zredukować ryzyko szybkiego zgonu.

Nie odnaleziono wytycznych odpowiadających populacji docelowej tj. anemii aplastycznej w przypadku zakażeń EBV. Opisane wytyczne dotyczą leczenia EBV u pacjentów po przeszczepie allo-HSCT. Zgodnie z odnalezionymi polskimi wytycznymi Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku (PFOTS) 2012 standardem postępowania w przypadku zakażeń wirusem Epsteina-Barr u pacjentów po allo-HSCT jest rytuksymab obok zastosowania terapii przeciwwirusowych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: inne określone niedokrwistości aplastyczne (ICD-10:D61.8) u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV, 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. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w zleceniu wnioskowana populacja dotyczy pacjentów u których wykorzystano następujące schematy leczenia: Revolade (eltrombopag nierefundowany w tym wskazaniu) oraz leczenie immunosupresyjne (globulina antytymocytarna ATG oraz refundowane w ocenianym wskazaniu prednizon i cyklosporyna).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Anemia aplastyczna to niewydolność szpiku powstała w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, prowadząca do pancytopenii (nie tylko niedokrwistości).

Przyczyną jest najczęściej reakcja autoimmunologiczna limfocytów T skierowana przeciwko macierzystym komórkom krwiotwórczym lub rzadziej – wrodzona wada lub nabyte uszkodzenie tych komórek, co prowadzi do zahamowania ich dzielenia się i różnicowania.

Wirus Epsteina-Barr (EBV) jest wirusem DNA o właściwościach onkogennych. Należy do rodziny Herpesviridae i jest klasyfikowany jako HHV-4 (human herpes virus 4). Pierwotne zakażenie EBV przebiega w formie litycznej, po czym wirus umiejscawia się w limfocytach B w formie latentnej. Wirus może być przenoszony drogą kropelkową, podczas transfuzji krwi i w materiale przeszczepowym od zakażonego i bezobjawowego dawcy.

Zapadalność roczną szacuje się na 2-6/1 mln osób. Anemia aplastyczna może wystąpić w każdym wieku (szczyt zachorowań występuje ok. 30 r. ż.), obserwuje się nieznaczną przewagę u mężczyzn. Postacie nabyte występują najczęściej pomiędzy 15 a 25 r. ż. i u osób > 60 r. ż.

W ciągu 2 lat umiera ok. 80% chorych z ciężką anemią aplastyczną, niepoddanych leczeniu przyczynowemu. Najczęstszą przyczyną zgonu są ciężkie zakażenia bakteryjne lub grzybicze (zwłaszcza inwazyjna aspergiloza płuc. Anemia aplastyczna może przejść w MDS (zespół mielodysplastyczny), ostrą białaczkę lub PNH (napadowa nocna hemoglobinuria).

Alternatywne technologie medyczne

Mając na względzie wytyczne kliniczne, opinię eksperta klinicznego oraz leczenie zastosowane we wnioskowanej populacji alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające, które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z przezbłonowym 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Mabthera, jest on wskazany do stosowania w:

- chłoniakach nieziarniczych (NHL – ang. *non-Hodgkin lymphoma*);
- przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL);
- reumatoidalnym zapaleniu stawów;
- ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń;
- pęcherzycy zwykłej.

Wskazanie oceniane nie zawiera się w powyższych.

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

Do analizy klinicznej włączono 4 opisy przypadków:

- Mashima 2017 – 55-letnia kobieta z ciężką anemią aplastyczną,
- Shimizu 2016 – 29-letni mężczyzna z zapaleniem wątroby związanym z anemią aplastyczną,
- Takahashi 2015 – 81-letni mężczyzna z rozpoznaniem ciężkiej anemii aplastycznej i rozwiniętym zakażeniem EBV,
- Hanaoku 2015 – 69-letnia kobieta z anemią aplastyczną.

Skuteczność i bezpieczeństwo w praktyce klinicznej

Mashima 2017

Rozpoczęto terapię króliczą globuliną antytymocytarną (3,75 mg/kg m.c. przez 5 dni), cyklosporyna A (6 mg/kg m.c. 6 dnia) i metyloprednizolonem (2 mg/kg m.c. 6 dnia). W 28 dniu po rozpoczęciu leczenia u pacjentki rozwinęła się wysoka gorączka nieodpowiadająca na antybiotyki. W 39 dniu po rozpoczęciu leczenia przerwano podawanie cyklosporyny A przez wzgląd na uszkodzenie wątroby i niewydolność nerek. Odnotowano: gwałtowny wzrost poziomu ferrytyny, atypowe limfocyty w krwi obwodowej. W 41 dniu po rozpoczęciu leczenia, tomografia komputerowa wykazała powiększenie wątroby i śledziony oraz pogrubienie ściany pęcherzyk żółciowego spowodowane ostrym zapaleniem wątroby oraz powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej. W związku z pojawieniem się niewydolności oddechowej i konieczności intubacji, pacjentka została przeniesiona na oddział intensywnej terapii. Odnotowano wzrost poziomu LDH oraz wzrost miana EBV-DNA w surowicy krwi (do $1,1 \times 10^6$ kopii/ 10^6 komórek). Obraz ten sugerował chorobę limfoproliferacyjną indukowaną EBV, w związku z tym podano rytuksymab (375 mg/m² raz w tygodniu). Pacjentka przestała gorączkować kilka dni po pierwszym podaniu rytuksymabu. Dodatkowe badania potwierdziły chorobę limfoproliferacyjną indukowaną EBV. Po drugim cyklu rytuksymabu ustąpiła niewydolność oddechowa i pacjentka została rozintubowana.

Pomimo ogólnej poprawy zarówno stanu zdrowia, jak i wyników badań laboratoryjnych, trzy dni po podaniu drugiej dawki rytuksymabu pacjentka straciła przytomność. Wykonane badania ujawniły obecność EBV-DNA w płynie mózgowo-rdzeniowym. Postawiono diagnozę: zapalenie mózgu spowodowane EBV z chorobą limfoproliferacyjną. Podano gancyklowir oraz immunoglobulinę dożylną. Po zastosowanym leczeniu poziom EBV-DNA w surowicy gwałtownie spadł, a pacjenta odzyskała przytomność. Po ośmiu podaniach rytuksymabu, miano EBV-DNA zmniejszyło się poniżej poziomu wykrywalności, a objawy choroby limfoproliferacyjnej indukowanej EBV oraz zapalenia mózgu indukowanego EBV ustąpiły. Dalsze badania wykazały również brak wcześniej odnotowanych zmian w jamie brzusznej. Po 22 miesiącach od rozpoczęcia leczenia globulina antytymocytarną pacjenta osiągnęła częściową odpowiedź anemii aplastycznej na leczenie. Na dzień wydania publikacji nie zaobserwowano nawrotu choroby limfoproliferacyjnej indukowanej EBV.

Shimizu 2016

Początkowo nie zastosowano żadnej interwencji, gdyż pancytopenia nie ulegała progresji. Nie mniej jednak, po 6 miesiącach od diagnozy zapalenia wątroby związanego z anemią aplastyczną całkowita liczba komórek krwi zaczęła się zmniejszać i pacjent stał się zależny od przetoczeń preparatów krwiopochodnych. Pacjent został wtedy przyjęty do szpitala w celu otrzymania terapii immunosupresyjnej (ang. immunosupresive therapy, IST). Miana przeciwciał anty-EBV wskazywały na przebytą infekcję. Nie wykryto EBV-DNA. Podano króliczą globulinę antytymocytarną (2,5 mg/kg m.c. przez 5 dni) i cyklosporynę A (3 mg/kg m.c.) w połączeniu z metyloprednizolonem podanym po prednizolonie w celu profilaktyki wystąpienia choroby posurowiczej. Zaobserwowano wzrost miana EBV-DNA w surowicy krwi po 3 tygodniach od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej (bez objawów klinicznych). Po 30 dniach, kiedy miano EBV-DNA osiągnęło liczbę $4,5 \times 10^4$ kopii / μ l, odstawiono cyklosporynę A. W 31 dniu po rozpoczęciu terapii immunosupresyjnej pacjent rozwinął gorączkę i limfadenopatię uogólnioną. Antybiotykoterapia okazała się nieskuteczna – zaobserwowano dalszy wzrost miana EBV-DNA w surowicy krwi. Nie zaobserwowano limfocytozy we krwi obwodowej. Postawiono diagnozę choroby limfoproliferacyjnej indukowanej EBV. W 33 dniu od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej podano rytuksymab (375 mg/m^2). W ciągu kilku dni leczenie to poskutkowało ustąpieniem gorączki oraz limfadenopatii, a 10 dni później EBV-DNA był niewykrywalny, bez konieczności powtórzenia podania rytuksymabu. Pomimo wznowy podawania cyklosporyny A w tej samej dawce co początkowo zostało wznowione w 50 dniu od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej, miano EBV-DNA nie wzrosło. Prawidłową liczbę całkowitą komórek krwi uzyskano po roku podawania cyklosporyny A. W ramach publikacji wskazano, że pacjent otrzymał jedno podanie rytuksymabu.

Takahashi 2015

We wrześniu 2014 r. 81-letni mężczyzna został przyjęty do szpitala z powodu pancytopenii. Pacjent nie zgłaszał objawów i był w dobrym stanie. Pancytopenię wykazano podczas rutynowych okresowych badań kontrolnych w szpitalu, gdzie przez dwa lata wcześniej pacjent poddany został stentowaniu tętnic wieńcowych. Pacjent leczony na cukrzycę typu II oraz na nadciśnienie. Pacjent przeszedł operację zwężenia kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym dziesięć lat wcześniej oraz przezcewkową resekcję prostaty z powodu raka gruczołu krokowego 8 lat wcześniej. Przy badaniu nie wykazano nieprawidłowości w badaniu palpacyjnym wątroby i śledziony, nie zbadano węzłów chłonnych. Pacjent nie gorączkował. Badanie nie wykazało atypowych limfocytów ani mielodysplazji. Wyniki testów surowicy prawidłowe. Biopsja szpiku kostnego wykazała hipoplazję szpiku, bez zwłóknienia lub limfocytozy. W tomografii komputerowej całego ciała nie stwierdzono powiększenia wątroby i śledziony ani powiększenia węzłów chłonnych. Postawiono diagnozę ciężkiej anemii aplastycznej. Pacjent rozpoczął terapię cyklosporyną w drugim dniu pobytu w szpitalu. Konieczne stały się transfuzje krwinek czerwonych i płytek krwi oraz codzienne podawanie G-CSF. Terapię globuliną antytymocytarną rozpoczęto 15 dnia hospitalizacji w dawce $3,3 \text{ mg/kg}$ na dobę przez 5 kolejnych dni, po czym u pacjenta wystąpiła ciężka leukocytopenia. W 46. dobie hospitalizacji u pacjenta wystąpiła utrzymująca się wysoka gorączka. Wielokrotne posiewy krwi były ujemne, a antybiotyki lub leki przeciwgrzybicze były nieskuteczne. Atypowe limfocyty we krwi obwodowej proliferowały stopniowo. W 51. dniu hospitalizacji w badaniu przesiewowym wykryto EBV 4×10^6 kopii. Biopsja narządów lub badania obrazowe z tomografią komputerową nie były możliwe ze względu na zły stan pacjenta. Niewydolność oddechowa wystąpiła w 51. a ciężka kwasica metaboliczna w 54. dobie hospitalizacji. Pacjentowi podano rytuksymab, ale stan ogólny nie uległ poprawie. Pacjent zmarł 58. dnia hospitalizacji.

Hanaoku 2015

69-letnia kobieta z nabytą anemią aplastyczną została przyjęta do terapii immunosupresyjnej opartej na globulinie antytymocytarnej. Przy przyjęciu nie wykazywała objawów powiększenia węzłów chłonnych, ani powiększenia wątroby. Cztery lata wcześniej przeszła całkowitą gastrektomię, częściową resekcję głowy trzustki i splenektomię z powodu raka żołądka. Idiopatyczną anemię

aplastyczną zdiagnozowano na podstawie takich wyników jak biopsja szpiku z prawidłowym kariotypem przy braku nieprawidłowego nacieku, w tym nowotworów limfoidalnych, mielodysplazji, infekcji lub chorób reumatycznych sześć miesięcy przed przyjęciem. Początkowo pacjentkę leczono cyklosporyną (CsA) i octanem metenolonu, a następnie króliczą globuliną antytymocytarną, CsA i prednizolonem. Po terapii zanikła populacja limfocytów T. U pacjentki wystąpiła gorączka, hipoglikemia i znaczna limfocytoza z reaktywacją wirusa EBV i cytomegalowirusa w 54. terapii. Potwierdzeniem reaktywacji EBV był wzrost poziomu EBV-DNA w surowicy ($300 \cdot 10^3$ kopii/ml) oraz wyniki badań serologicznych (wynik pozytywny zarówno dla IgG dla antygeny kapsydu EBV, jak i dla przeciwciał przeciw antygenowi jądrowemu EBV). Przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem pacjentka wykazywała powikłania związane z powiększeniem wątroby, zaburzeniami czynności nerek i zakażeniem *Stenotrophomonas maltophilia*. Potwierdzono diagnozę kliniczną: agresywną chorobę limfoproliferacyjną i reaktywację zakażenia EBV. Późniejsze badania histologiczne wykazały, gęsty nacieki limfocytów do okołoaortalnych węzłów chłonnych, wątroby, nerek, trzustki i tarczycy.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera. Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe. Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową (PML).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych mają wpływ następujące aspekty:

- nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczności klinicznej,
- zidentyfikowano jedynie opisy pojedynczych przypadków,
- wydaje się, że odnalezione opisy przypadków dotyczą pacjentów, u których stosowano rytuksymab w związku z wystąpieniem chorób EBV-zależnych, a nie jako leczenie poprzedzające ich wystąpienie (na podstawie dostępnych informacji nie można jednoznacznie stwierdzić, czy wnioskowaną populację stanowią pacjenci u których, oprócz EBV-DNA-emii można stwierdzić również obecność choroby EBV-zależnej).

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 4 tygodniowej terapii wynosi: [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ oraz [REDAKTOWANE] od kosztu innych leków zawierających rytuksymab znajdujących się na Obwieszczeniu MZ:

- koszt leczenia lekiem Blitzima – 16 925,72 PLN;
- koszt leczenia lekiem Riximyo – 15 225,12 PLN.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistymi cenami leków.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono jeden dokument opisujący wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w leczeniu anemii aplastycznej (wytyczne British Society for Haematology 2016) oraz jeden dokument opisujący wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w zakażeniach wirusem Epsteina-Barr w hematologii, onkologii i transplantologii (wytyczne Polska Federacja Ośrodków Transplantacji Szpiku 2012).

Nie odnaleziono wytycznych odpowiadających populacji docelowej tj. anemii aplastycznej w przypadku zakażeń EBV. Opisane wytyczne dotyczą leczenia EBV u pacjentów po przeszczepie allo-HSCT. Zgodnie z odnalezionymi polskimi wytycznymi Polskiej Federacji Ośrodków Transplantacji Szpiku (PFOTS) 2012 standardem postępowania w przypadku zakażeń wirusem Epsteina-Barr u pacjentów po allo-HSCT jest rytuksymab oraz terapia przeciwwirusowa (Cidofovir).

Według wytycznych brytyjskich BCSH 2016 w przypadku anemii aplastycznej rekomenduje przeprowadzenie przeszczepu allo-HSCT, przy czym podkreśla się, że leczenie immunosupresyjne również powinno być brane pod uwagę w planowaniu terapii (Stopień rekomendacji 1B). Należy zwrócić uwagę, iż możliwość przeprowadzenia przeszczepu od niespokrewnionego dawcy u dorosłych pacjentów należy rozważyć po braku odpowiedzi na jeden cykl IST (Stopień rekomendacji 1B).

Odnaleziono również zalecenia dotyczące postępowania w ciężkiej anemii aplastycznej zamieszczone w publikacji „Praktyka Hematologiczna”. Brak tam jest jednak odniesienia do współistniejącego zakażenia EBV, a publikacja nie zawiera rekomendacji wraz z określeniem ich stopnia. Natomiast leczenie samej anemii aplastycznej opiera się na transplantacji komórek krwiotwórczych od spokrewnionego dawcy rodzinnego bądź immunoablacji. U pacjentów w wieku > 40 r. ż. a także młodszych, ale nie mających zgodnego dawcy rodzinnego rekomenduje się terapię AGT w osłonie metyloprednizolonu wraz z długoterminowym podawaniem cyklosporyny A. W przypadku niepowodzenia immunoablacji wskazane jest wykonanie allo-SCT. Powtórna immunoablacja rekomendowana jest w przypadku pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do przeszczepu lub nie odnaleziono zgodnego dawcy. W takim przypadku należy zastosować ATG odmiennego pochodzenia gatunkowego, niż ta stosowana wcześniej. W przypadkach opornych na leczenie zaleca się leczenie zachowawcze jak w nieciężkiej anemii aplastycznej (Basak 2015).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.08.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2121.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: inne określone niedokrwistości aplastyczne

(ICD-10:D61.8) u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV, 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. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 206/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: inne określone niedokrwistości aplastyczne (ICD-10:D61.8) u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV oraz raportu nr OT.422.88.2020. Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: inne określone niedokrwistości aplastyczne (ICD-10:D61.8) u pacjentów z przewlekłym zakażeniem EBV. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/