MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RITUXIMABUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienţilor cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever

Data depunerii dosarului	**13.07.2022**
Numărul dosarului	**10301**

PUNCTAJ: 90

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Rituximabum

1.2. DC: MabThera 100 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă
MabThera 500 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01XC02

1.4 Data eliberării APP: 2 iunie 1998

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică:

Forma farmaceutică	***Concentrat pentru soluție perfuzabilă***	
Concentraţie	*100 mg*	*500 mg*
Calea de administrare	*intravenoasă*	
Mărimea ambalajului	*Cutie x 2 flacoane x 10 ml*	*Cutie x 1 flacon x 50 ml (500 mg rituximab în 50 ml - 10 mg/ml)*

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Medicament	***Mabthera 100 mg***	***Mabthera 500 mg***
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	*1693,28*	*4135,17*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	*84,67*	*82,70*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicaţie terapeutică: MabThera este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever.

Doze

Pacienţii trataţi cu MabThera trebuie să primească un card de atenţionare a pacientului la fiecare perfuzie.

Doza recomandată de MabThera pentru tratamentul pemfigusului vulgar este de 1000 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată la interval de două săptămâni de o a doua doză de 1000 mg în perfuzie administrate intravenos, în asociere cu glucocorticoizi în doze reduse progresiv.

Tratamentul de întreţinere

La 12 și 18 luni şi ulterior, la intervale de 6 luni sau în funcţie de evaluarea clinică, dacă este necesar, se va administra o doză de întreţinere de 500 mg intravenos.

Tratamentul recurenţelor

În eventualitatea unei recurenţe a bolii, pacienţilor li se poate administra o doză de 1000 mg intravenos. Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare, de asemenea, reluarea tratamentului cu glucocorticoizi sau creşterea dozei de glucocorticoid, pe baza unei evaluări clinice.

Perfuziile ulterioare nu trebuie administrate la interval mai scurt de 16 săptămâni după perfuzia anterioară.

Mod de administrare

Soluţia preparată de MabThera trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe o linie venoasă specifică. Nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus.

Pacienţii vor fi monitorizaţi cu atenţie pentru a se depista instalarea sindromului de eliberare de citokine. În cazul pacienţilor care prezintă manifestări ale unor reacţii severe, în special dispnee severă, bronhospasm sau hipoxie, perfuzia trebuie întreruptă imediat. Pacienţii cu limfom non-Hodgkin trebuie apoi evaluaţi pentru depistarea dovezilor de sindrom de liză tumorală, incluzând teste de laborator adecvate şi radiografii toracice pentru a se verifica existenţa unei infiltrări pulmonare. În cazul tuturor pacienţilor, perfuzia nu va fi reluată până la remisiunea completă a tuturor simptomelor şi normalizarea valorilor testelor de laborator şi rezultatelor radiografiei. În această etapă, perfuzia poate fi reluată cu cel mult jumătate din viteza anterioară. În cazul în care se manifestă aceleaşi reacţii adverse grave, se va lua în considerare întreruperea tratamentului, pe baza evaluării individuale.

Reacţiile uşoare şi moderate la perfuzie (IRR) răspund, în general, la reducerea vitezei de perfuzie. Viteza de perfuzie poate fi crescută după ameliorarea simptomelor.

Prima perfuzie

Viteza de perfuzie iniţială recomandată este de 50 mg/oră; după primele 30 minute, aceasta poate fi crescută treptat cu câte 50 mg/oră, la intervale de 30 minute, până la maximum 400 mg/oră.

Perfuziile ulterioare

Toate indicaţiile

Dozele ulterioare de MabThera pot fi perfuzate iniţial cu o viteză de 100 mg/oră şi crescute apoi cu câte 100 mg/oră, la intervale de 30 minute, până la maximum 400 mg/oră.

Grupe speciale de pacienţi - MabThera în monoterapie

Vârstnici (≥ 65 ani):

Incidenţa RA de toate gradele şi a RA de grad 3/4 a fost similară la pacienţii vârstnici comparativ cu pacienţii tineri (< 65 ani).

Pacienţi cu masă tumorală mare

Pacienţii cu masă tumorală mare au avut o incidenţă mai mare a RA de grad 3/4 faţă de pacienţii fără această formă a bolii (25,6% vs. 15,4%). Incidenţa RA de orice tip a fost similară în ambele grupuri.

Un nou ciclu de monoterapie

Procentul pacienţilor cu mai multe cicluri de terapie cu MabThera la care s-au raportat RA a fost similar cu cel al pacienţilor care au raportat RA după expunerea pentru prima dată la terapie (orice grad şi RA de grad 3/4).

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Roche România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RITUXIMABUM și DC MABTHERA 100 mg și 500 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă, pentru indicația terapeutică *„MabThera este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv : *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă”.*

Ghidurile S2K actualizate privind managementul pemfigusului vulgar și foliaceu inițiate de Academia Europeană de Dermatologie și Venerologie (EADV) - 2020

(Ghidurile S2K definesc ghiduri din etapa a 2-a, de calitate superioară, care utilizează tehnici metodologice oficiale)

Tratamentul pemfigusului vulgar (PV) și foliaceu (PF) moderat și sever (Fig.1)

Pemfigusul moderat și sever este definit astfel:

• Afectarea multiplă a mucoasei în PV: orală, nazofaringiană, conjunctivală, genitală

• Leziuni orale severe sau disfagie cu scădere în greutate

• Durere semnificativă

• Și/sau leziuni cutanate >5% BSA (Bullous Skin Disorder Intensity Score - Scor de intensitate al afectării cutanate buloase)

Pemfigus moderat: scor PDAI > 15 și ≤ 45

Pemfigus sever: scor PDAI > 45 (PDAI - Pemphigus Disease Area Index – Index de activitate a bolii)

Tratamentul de primă linie al pemfigusului moderat și sever

Deoarece nu există dovezi în literatura de specialitate care să specifice faptul că pemfigusul moderat și sever ar trebui tratat în mod diferit, recomandările de mai jos se referă atât la tipul de boală moderată, cât și la tipul de boală severă.

Recomandări:

• Rituximab (două perfuzii a câte 1 g la două săptămâni) asociat cu corticosteroizi sistemici (prednison 1 mg/kg/ zi) cu o diminuare progresivă a corticosteroizilor după 6 luni.

NB1: Rituximab poate fi administrat ca monoterapie sau asociat cu corticosteroizi topici la pacienții cu contraindicație absolută la terapia sistemică cu corticosteroizi.

Sau (dacă rituximabul este contraindicat sau nu este disponibil):

• Terapia sistemică cu corticosteroizi (prednison oral 1 la 1,5 mg/kg/zi) singur sau asociat cu un medicament imunosupresor (azatioprină 1 până la 2,5 mg/kg/zi sau micofenolat de mofetil 2 g/zi sau micofenolat de sodiu 1.440

mg/zi), în special la pacienții cu risc crescut de reacții adverse severe la utilizarea îndelungată a corticosteroizilor, sau dacă nu există posibilitatea de a trata pacientul cu rituximab.

În cazul pacienților cu neoplazie (pemfigus paraneoplazic sau alte tipuri de pemfigus asociat cu cancer), este recomandat să se consulte un oncolog, înainte de a utilizarea anticorpilor anti-CD20.

Tratamentul de menținere după ciclul inițial cu rituximab. Starea pacienților la 6 luni după primul ciclu de rituximab (luna 6)—în cazul pacienţilor care sunt în remisie completă cu fluctuații on/off pe terapie în luna 6 și au prezentat inițial un pemfigus sever și/sau au încă o rată mare de anticorpi anti-Dsg în luna 3, se poate lua în considerare efectuarea unei perfuzii de 500 mg sau 1 g de rituximab în luna 6.

În cazul pacienţilor fără remisiune completă cu fluctuații on/off pe terapie în luna 6, se poate recomanda efectuarea a două perfuzii de 1 g la un interval de două săptămâni (2 g în total).

Lunile 12 și 18 după primul ciclu (M12 și M18) — La pacienți în remisie completă cu fluctuații on/off pe terapie - este recomandată o perfuzie cu rituximab (500 mg) în luna 12 și o altă perfuzie de 500 mg în luna 18, în special la pacienţii cu anticorpi anti-Dsg încă pozitivi.

Se poate lua în considerare efectuarea de perfuzii suplimentare cu rituximab ca terapie de întreținere după luna 18 la pacienții cu o re-creștere a valorilor anticorpilor anti-Dsg după dispariția lor inițială în urma perfuziilor inițiale de rituximab.

Absența controlului inițial al bolii (după 3 până la 4 săptămâni de tratament). La pacienții tratați inițial cu rituximab și prednison— Se recomandă creșterea dozei de prednison la 1,5 mg/kg/zi, sau corticosteroizi intravenos: metilprednisolon 0,5 – 1 g/zi sau dexametazonă 100 mg/zi timp de 3 zile consecutiv în intervale inițiale de 3–4 săptămâni.

La pacienții tratați inițial cu corticosteroizi sistemici în monoterapie (la o doză inițială de prednison, 1,0 mg/kg/zi)—se recomandă creșterea dozei de prednison la 1,5 mg/kg/zi și adăugarea de rituximab (2 x 1 g), sau dacă nu există posibilitatea de a trata pacientul cu rituximab, propuneți adăugarea unui imunosupresor (azatioprină 1 până la 2,5 mg/kg/zi sau micofenolat de mofetil 2 g/zi sau micofenolat de sodiu 1.440 mg/zi).

La pacienții tratați cu corticosteroizi sistemici în monoterapie (la o doză inițială de doza de prednison, 1,5 mg/kg/zi)— dacă nu există posibilitatea de tratament a pacientului cu rituximab, se recomandă adăugarea unui imunosupresor (azatioprină 1 până la 2,5 mg/kg/zi sau micofenolat de mofetil 2 g/zi sau micofenolat de sodiu 1.440 mg/zi). Ciclofosfamida este utilizată mai rar datorită efectele sale secundare potențial severe.

La pacienții cu pemfigus sever/refractar — pot fi recomandate alte 3 tratamente (în plus față de rituximab sau dacă nu există niciun răspuns la tratamentul cu rituximab sau în plus față de un imunosupresor dacă nu există posibilitatea de a trata pacientul cu rituximab):

• Imunoglobuline intravenos (IVIG) 2 g/kg/ciclu (2– 5 zile consecutive la fiecare 4 săptămâni).Tratamentul poate fi efectuat și pentru mai multe zile pentru a evita durerile de cap si greața.

Meningita aseptică este un efect secundar rar, dar important. Tratamentul cu IgIV trebuie luat în considerare, în special la pacienții care prezintă frecvent episoade de migrenă. Deși destul de rar, deficitul complet de IgA este o contraindicație pentru tratamentul cu IgIV.

• Tratamente alternative cu corticosteroizi intravenos: metilprednisolon 0,5 – 1 g/zi sau dexametazonă 100 mg/zi timp de 3 zile consecutiv la intervale inițiale de 3-4 săptămâni.

• Imunoadsorbție (minim 2 cicluri în 3–4 zile consecutive la un interval distanță de 4 săptămâni). Contraindicațiile includ infecții sistemice severe, boli cardiovasculare severe, hipersensibilitate la componentele coloanei de imunoadsorbtie, tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și diateză hemoragică extinsă.

Terapia imunosupresoare adjuvantă

Terapia adjuvantă poate fi considerată terapie de primă linie atunci când rituximab nu este disponibil sau nu este permis ca primă linie sau la pacienții cu contraindicații pentru rituximab. Principalele imunosupresoare utilizate ca tratamente de primă linie în pemfigus sunt azatioprina şi micofenolatul de mofetil.

• Azatioprină (1–2,5 mg/kg/zi). Tratamentul începe în prima săptămână cu 50 mg/zi pentru a detecta reacțiile idiosincratice, apoi se ridică la doza dorită. Chiar dacă nu este predictivă pentru reacțiile idiosincratice, activitatea tiopurin metil transferazei (TMTP) trebuie monitorizată înainte de tratament, deoarece recomandările pentru dozarea azatioprinei variază în funcție de activitatea TPMT. În general, adulții cu pemfigus și activitate mare a TPMT sunt tratați cu doze normale de azatioprină (până la 2,5 mg/kg/zi), pacienţii cu activitate TPMT intermediară sau scăzută ar trebui tratați cu o doză de întreținere mai mică (până la 0,5 până la 1,5 mg/kg/zi) în funcție de nivelul activității enzimatice, iar pacienții cu lipsa activității TPMT nu trebuie tratați cu azatioprină.

• Micofenolat de mofetil (MMF) (2 g/zi) sau acidul micofenolic (1.440 mg/zi). În cazul MMF, a se lua în considerare creșterea dozei zilnice cu 1 capsulă (500 mg) pe săptămână până la doza finală de 2 g/zi pentru o toleranță gastrointestinală mai bună.

• Metotrexatul și ciclosporina nu sunt recomandate.

Dacă imunosupresoarele convenționale (care trebuie utilizate ca primă linie din motive de reglementare în unele țări) eșuează, rituximab poate fi aplicat ca a doua linie de tratament.

• Ciclofosfamidă (p.o. 50 mg/zi sau i.v. 500–750 mg/lună) poate fi considerat ca tratament de linia a treia în cazuri recalcitrante de pemfigus, din cauza efectelor secundare potențial severe.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

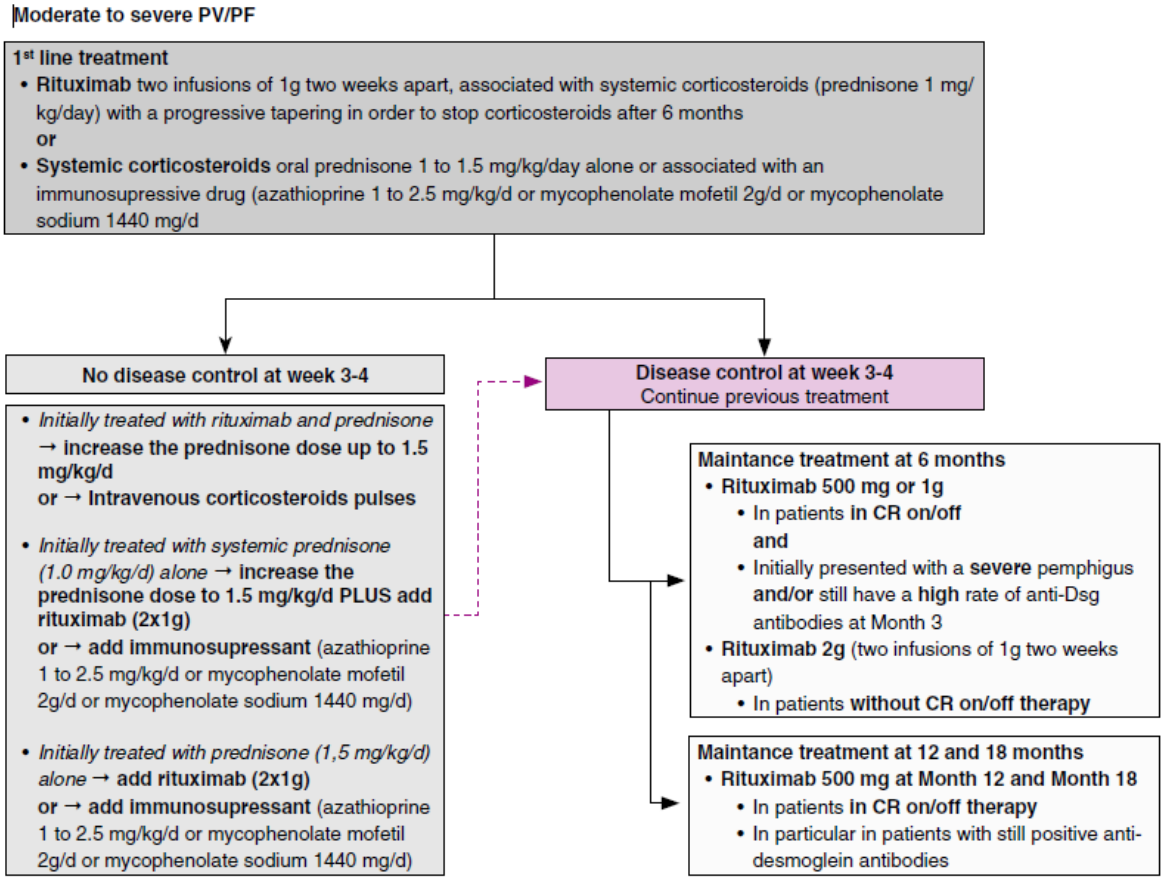

Fig. 1. Algoritmul de tratament pentru pemfigusul vulgar și pemfigusul foliaceu moderat și sever, JEADV 2020
(CR, remisie completă)

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și actualizează OMS 861/2014, anexa nr.I, art.1, lit.c),

*"c) **comparator** - **un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz**. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată."*

Pe baza recomandărilor ghidurilor EADV 2020 pentru tratamentul pemfigusului vulgar moderat până la sever, precum și a definiției comparatorului prezentate anterior, putem afirma faptul că ***DCI Rituximabum reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, pentru indicația „tratamentul pacienţilor cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever".***

Studiile clinice de eficacitate şi siguranţă a DC Mabthera în pemfigusul vulgar moderat şi sever

Studiul 1 PV (studiul ML22196)

Eficacitatea şi siguranţa MabThera în asociere cu terapia pe termen scurt cu glucocorticoizi (prednison) în doză redusă a fost evaluată la pacienţii nou diagnosticaţi cu pemfigus moderat până la sever (74 cu pemfigus vulgar [PV] şi 16 cu pemfigus foliaceu [PF] în cadrul acestui studiu clinic randomizat, deschis, controlat, multicentric. Pacienţii aveau vârste cuprinse între 19 şi 79 de ani şi ***nu primiseră anterior niciun tratament pentru pemfigus***. La nivelul populaţiei cu PV, 5 pacienţi (13%) din grupul tratat cu MabThera şi 3 pacienţi (8%) din grupul tratat cu prednison în doze standard au prezentat boală moderată şi 33 pacienţi (87%) din grupul cu MabThera şi 33 pacienţi (92%) din grupul cu prednison în doze standard au prezentat boală severă în conformitate cu criteriile de evaluare a severităţii bolii definite de Harman.

Pacienţii au fost stratificaţi în funcţie de severitatea bolii la înrolare (moderată sau severă) şi randomizaţi în raport de 1:1 pentru a primi fie MabThera şi prednison în doză redusă, fie prednison în doză standard. La pacienţii randomizaţi în grupul de tratament cu MabThera s-a administrat o perfuzie intravenoasă iniţială de 1000 mg de MabThera în ziua de studiu 1 în asociere cu prednison pe cale orală, în doză de 0,5 mg/kg/zi redusă progresiv pe parcursul a 3 luni dacă aceştia prezentau boală moderată sau în doză de 1 mg/kg/zi redusă progresiv pe parcursul a 6 luni dacă prezentau boală severă; o a doua perfuzie intravenoasă de 1000 mg a fost administrată în ziua de studiu 15. Dozele de întreţinere de 500 mg MabThera au fost administrate în lunile 12 şi 18. Pacienţii randomizaţi la grupul cu prednison în doză standard au primit o doză iniţială de prednison pe cale orală de 1 mg/kg/zi, redusă progresiv pe parcursul a 12 luni dacă prezentau boală moderată sau de 1,5 mg/kg/zi redusă progresiv pe parcursul a 18 luni dacă prezentau boală severă. Pacienţii din grupul cu MabThera care manifestau recurenţa bolii puteau primi o perfuzie suplimentară de 1000 mg de MabThera în asociere cu reluarea dozelor sau creşterea dozelor de prednison. Perfuziile de întreţinere sau în caz de recurenţă a bolii au fost administrate la interval de minimum 16 săptămâni după perfuzia anterioară.

Obiectivul primar al studiului a fost remisiunea completă (epitelializare completă şi absenţa leziunilor noi şi/sau deja stabilite) la luna 24 în absenţa tratamentului cu prednison timp de două luni sau mai mult (fără tratament cu corticosteroizi [CR] timp de ≥ 2 luni).

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Rezultatele Studiului 1 PV

Studiul a generat rezultate semnificative din punct de vedere statistic şi superioare pentru MabThera şi prednison în doză redusă faţă de prednison în doză standard, în atingerea obiectivului de neutilizare a CR ≥ 2 luni la luna 24 la pacienţii cu PV (vezi Tabel nr.1).

Tabel nr.1. Proporţia pacienţilor cu PV care au obţinut remisiunea completă fără a utiliza tratament cu corticosteroizi timp de două luni sau mai mult, la luna 24 (populaţia ITT - PV)

	Rituximab + Prednison N=38	Prednison N=36	Valoare p [a]	IÎ 95% [b]
Numărul pacienţilor cu răspuns (rata de răspuns [%])	34 (89,5%)	10 (27,8%)	<0,0001	61,7% (38,4, 76,5)

[a] valoarea p a fost generată prin testul exact Fisher cu o corecţie mid-p
[b] intervalul de încredere 95% este intervalul Newcombe corectat

Numărul pacienților care au primit rituximab plus o doză redusă de prednison în cazul neutilizării tratamentului cu prednison sau o doză minimă (doza de prednison de 10 mg sau mai puțin pe zi), comparativ cu doza standard de prednison, pentru o perioadă de tratament mai mare de 24 de luni, a arătat un efect al MabThera care permite evitarea corticoterapiei (Figura 2).

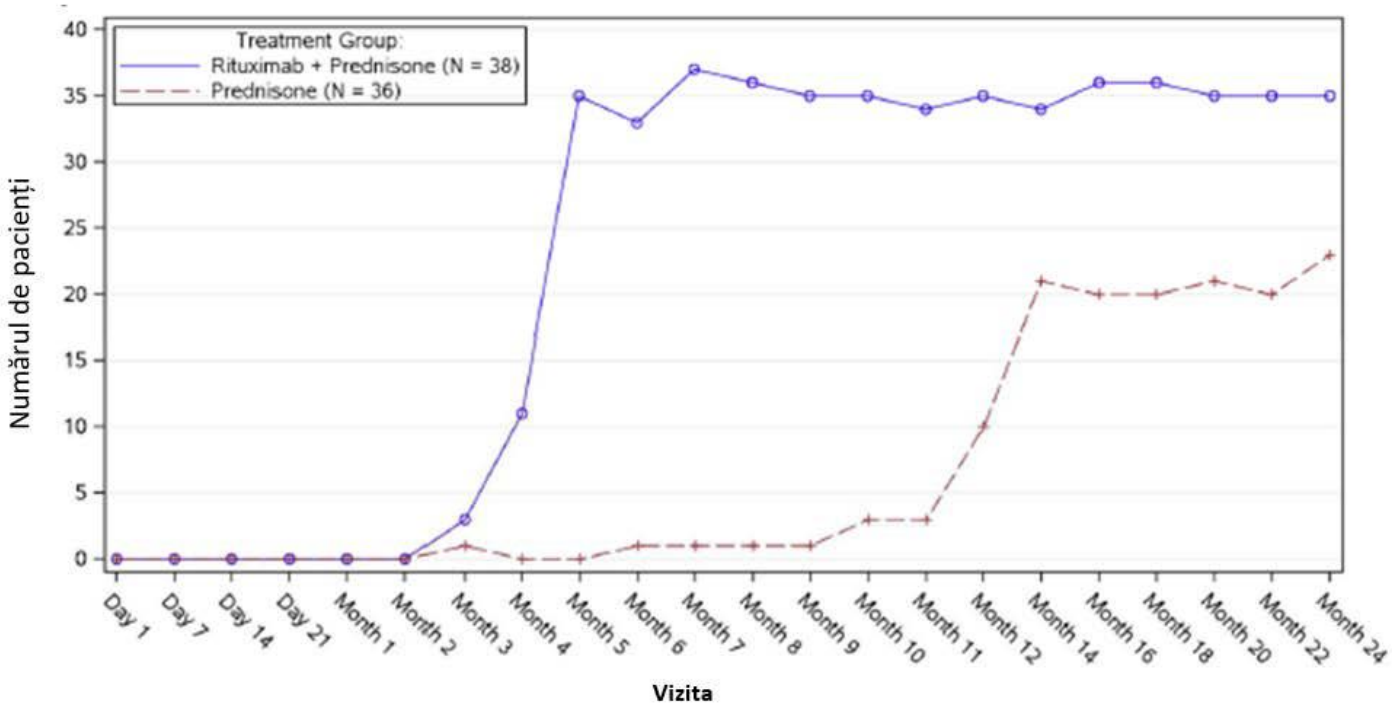

Figura 2. Numărul de pacienți care nu au folosit terapie cu corticosteroizi sau o doză minimă de corticosteroizi (≤ 10 mg/zi) în timp

Evaluarea post-hoc a rezultatelor retrospective ale analizelor de laborator

La 18 luni, un total de 19/34 de pacienţi (56%) cu PV care au fost trataţi cu MabThera au avut rezultate pozitive la testul pentru depistarea anticorpilor ADA. Relevanța clinică a formării ADA la pacienții cu PV trataţi cu MabThera nu este clară.

Toleranță

Principalele evenimente adverse observate la rituximab în asociere cu prednison în doză mică considerate a fi legate de tratament au fost reacții legate de perfuzie (57,9% față de 0%), insomnia (21,1% față de 30,6%), sindromul Cushing (15,8% față de 19,4%), leziuni musculare cum ar fi miopatie, spasm muscular și mialgii (15,1% față de 34,1%), artralgie (13,2% față de 16,7%), alopecie (13,2% față de 0%), tulburare depresivă persistentă (13,2% față de 8,3%) și astenie: 10,5% (4/38) față de 16,7% (6/36). Infecțiile bacteriene, virale sau fungice, toate combinate, au vizat 36,8% dintre pacienții din grupul rituximab+prednison și 41,7% dintre pacienții din grupul cu prednison.

Acestea au fost în principal bronșită, infecții cu virus herpes, infecții urinare și infecții fungice. În plus, 2 cazuri de papilom cutanat și un caz de carcinom bazocelular au fost raportate la pacienții din grupul rituximab+prednison față de niciun pacient din grupul cu prednison. Potențialele riscuri semnificative includ leucoencefalopatia multifocală progresivă și reactivarea hepatitei B. Acest profil de siguranță a fost în concordanță cu cel observat în artrita reumatoidă.

Concluzii

Acest studiu a demonstrat superioritatea combinației rituximab+prednison în comparație cu prednison în monoterapie la pacienții cu pemfigus vulgar moderat până la sever, în ceea ce privește remisiunea completă după 24 de luni, cu toate acestea sfera rezultatelor este limitată de natura deschisă a studiului și de faptul că analiza principală a vizat un subgrup de pacienți, în timp ce eficacitatea terapiei a fost planificată pentru a fi analizată în cazul tuturor pacienților din studiu (pacienți cu pemfigus vulgar și pemfigus foliaceu).

În plus, există încă incertitudini cu privire la eficacitatea și toleranța pe termen lung din cauza naturii cronice a pemfigusului vulgar și a riscurilor de toleranță pe termen lung legate de imunosupresie, în special de infecții grave și tumori maligne. Nu există date acceptabile din punct de vedere metodologic cu privire la calitatea vieții pacienților, care este foarte afectată de această boală, la economisirea corticosteroizilor și la apariția recăderilor în timpul tratamentului de întreținere sau după întreruperea tratamentului.

Având în vedere datele de eficacitate și toleranță care evidențiază, în ciuda limitelor identificate, o creștere a remisiunii complete în combinație cu terapia cu corticosteroizi cu doze mici, pe termen scurt, comparativ cu terapia cu corticosteroizi sistemici în doză standard și pe termen lung, în contextul unei boli rare și grave, este de așteptat un impact suplimentar al MABTHERA asupra morbidității și mortalității.

Studiul 2 PV (studiul WA29330)

În cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, dublu-dummy, controlat cu comparator activ, au fost evaluate eficacitatea şi siguranţa MabThera comparativ cu ale micofenolatului mofetil (MMF) la pacienţii cu PV moderat până la sever care primesc la intrarea în studiu 60-120 mg/zi prednison administrat oral sau echivalent (1,0-1,5 mg/kg/zi) și redus treptat pentru a ajunge la o doză de 60 sau 80 mg/zi până în ziua 1, pacienţi care, în opinia investigatorului, se așteaptă să beneficieze şi de adăugarea terapiei imunosupresoare.

Pacienții au avut un diagnostic confirmat cu PV în ultimele 24 de luni şi dovezi de boală moderată până la severă (definită printr-un indice de activitate a bolii pemphigus, (Pemphigus Disease Area Index), PDAI, cu un scor de activitate ≥ 15)).

Dintre criteriile de excludere amintim: tratamentul cu imunoglobulină IV (Ig), plasmafereză sau altă procedură similară în decurs de 8 săptămâni înainte de randomizare, tratament cu medicamente imunosupresoare (de exemplu, azatioprină, MMF) în decurs de 1 săptămână înainte de randomizare, tratament cu ciclofosfamidă cu 12 săptămâni înainte de randomizare, tratament cu rituximab sau o terapie cu acţiune țintită pe celulele B (de exemplu, anti-CD20, anti-CD22 sau anti-BLyS) cu 12 luni înainte de randomizare.

Un număr de 135 de pacienţi au fost randomizaţi pentru tratament cu MabThera în doză de 1000 mg, administrat în ziua 1, ziua 15, săptămâna 24 şi săptămâna 26 sau pentru tratament pe cale orală cu MMF 2 g/zi, timp de 52 săptămâni, în combinaţie cu doze orale de 60 mg sau 80 mg de prednison, planificate a fi scăzute progresiv la 0 mg/zi până în săptămâna 24.

Obiectivul de eficacitate principal pentru acest studiu a fost evaluarea la săptămâna 52 a eficacităţii MabThera comparativ cu MMF în obţinerea remisiunii complete susţinute, definite prin vindecarea leziunilor şi absenţa leziunilor noi (mai precis, scor de activitate PDAI de 0) în contextul reducerii dozelor de prednison sau echivalent la 0 mg/zi şi menţinerea acestui răspuns timp de minimum 16 săptămâni consecutive, pe parcursul perioadei de tratament de 52 de săptămâni.

Rezultatele Studiului 2 PV

Studiul a demonstrat superioritatea tratamentului cu MabThera faţă de MMF în asociere cu corticoterapia orală în doze scăzute progresiv, în atingerea RC de neutilizare a corticosteroizilor timp de ≥ 16 săptămâni, la săptămâna 52, în rândul pacienţilor cu PV (Tabel nr.2). *Majoritatea pacienţilor din populația mITT (populația ITT modificată – populația ITT exclusiv numărul pacienților incluși în telemedicină) erau recent diagnosticaţi (74%) şi 26% dintre pacienţi aveau boala stabilită (durată a bolii ≥ 6 luni şi tratament anterior pentru PV).*

Analiza tuturor parametrilor secundari (inclusiv doza orală cumulată de corticosteroizi, numărul total de exacerbări ale bolii şi modificarea calităţii vieţii în relaţie cu starea de sănătate, măsurată prin Indicele Dermatologic de Calitate a Vieţii) a confirmat rezultatele statistic semnificative pentru MabThera comparativ cu MMF. Testarea obiectivelor secundare a fost controlată pentru multiplicitate.

Tabel nr.2. Proporţia pacienţilor cu PV care au obţinut remisiunea completă susţinută constând în neutilizarea corticosteroizilor timp de 16 săptămâni sau mai mult, la săptămâna 52 (populaţia ITT modificată)

	MabThera (N=62)	MMF (N=63)	Diferenţă (IÎ 95%)	Valoare p
Număr de respondenţi (rată de răspuns [%]	25 (40,3%)	6 (9,5%)	30,80% (14,70%, 45,15%)	<0,0001
Pacienţi recent diagnosticaţi	19 (39,6%)	4 (9,1%)		
Pacienţi cu boală stabilită	6 (42,9%)	2 (10,5%)		

MMF = micofenolat mofetil; IÎ = interval de încredere;
Pacienţi recent diagnosticaţi = durată a bolii < 6 luni sau niciun tratament anterior pentru PV;
Pacienţi cu boală stabilită = durată a bolii ≥ 6 luni şi tratament anterior pentru PV;
Pentru calcularea valorii p s-a utilizat testul Cochran-Mantel-Haenszel.

Expunerea la glucocorticoizi

Doza orală cumulată de corticosteroizi a fost semnificativ mai mică la pacienţii trataţi cu MabThera. Doza cumulată mediană (min, max) de prednison la săptămâna 52 a fost de 2775 mg (450, 22180) în grupul de tratament cu MabThera, comparativ cu 4005 mg (900, 19920) în grupul tratat cu MMF (p=0,0005).

Exacerbările bolii

Numărul total al exacerbărilor bolii a fost semnificativ mai mic la pacienţii trataţi cu MabThera, comparativ cu MMF (6 faţă de 44, p<0,0001) și proporţia pacienţilor cu cel puţin un episod de exacerbare a fost mai mică (8,1% comparativ cu 41,3%).

Evaluări de laborator

Până în săptămâna 52, un număr total de 20 din 63 (31,7%) pacienţi cu PV trataţi cu MabThera au prezentat rezultate pozitive la testul pentru ADA (19 cu ADA induşi de tratament, 1 cu titru ADA amplificat de tratament). Nu a fost observat niciun impact negativ al prezenţei ADA asupra siguranţei sau eficacităţii în Studiul 2 privind PV.

Precizare DETM

În cererea de evaluare, reprezentantul DAPP face referire la nota din subsolul tabelului nr. 7 la ordin, respectiv: *„NOTĂ:*

*1. **Pentru indicaţiile** pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică s-a depus documentaţia pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul nr. 7, **iar autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011** şi medicamentul este rambursat în Marea Britanie şi Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât şi pentru IQWIG/G-BA”.*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Menționăm faptul că pentru acordarea celor 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât şi pentru IQWIG/G-BA, autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului evaluat trebuie să fie emisă înainte de anul ***2011 pe indicația depusă,*** respectiv pentru indicația *„MabThera este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever”*.

Având în vedere faptul că decizia CE nr. 2053/11.03.2019 și Procedura CHMP nr. EMEA/H/C/000165/II/0150 de aprobare a noii variații de tip II, de extindere a indicației din RCP Mabthera, pentru a include tratamentul pacienților cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever, ***au fost emise în anul 2019***, cele 30 de puncte din oficiu, cumulate, ***nu se pot acorda***.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Franța

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 11 decembrie 2019, acordă un ***beneficiu important*** medicamentului cu DC Mabthera pentru tratamentul pacienţilor cu pemfigus vulgar moderat până la sever.

Luând în considerare următoarele considerente:

- demonstrarea superiorității rituximabului în asociere cu prednison oral în doză mică, pe o perioadă de scurtă durată, comparativ cu prednison oral în doză standard pe termen lung, în ceea ce privește remisiunea completă la 24 de luni și demonstrarea unui efect terapeutic semnificativ (89,5% cu combinația rituximab + prednison oral versus 27,8% cu prednison oral singur, RR = 3,221, 95% CI = [1,881; 5,516], p < 0,0001);
- limitele metodologice ale acestei demonstrații și, în special, caracterul deschis al studiului;
- rezultate care sugerează un efect de reducere a utilizării cortizonului (obiectiv secundar nespecificat) cu combinația rituximab + prednison oral;
- urmărirea limitată la 24 de luni a datelor disponibile și absența datelor pe termen lung privind eficacitatea și toleranța,

Comisia de Transparență consideră că MABTHERA oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului terapeutic (ASMR IV) în gestionarea pemfigusului vulgar moderat până la sever.

Locul în strategia terapeutică: MABTHERA (rituximab) în combinație cu terapia sistemică cu corticosteroizi, este ***terapie de primă linie*** în tratamentul pemfigusului vulgar moderat până la sever la adulți.

NICE

Pe site-ul autorității de reglementare britanice NICE nu există publicat un raport de evaluare a eficacității și siguranței tratamentului cu DCI Rituximabum pentru indicația de la punctul 1.9.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

SMC

Conform avizului SMC 2193 publicat la data de 5 aprilie 2019, DCI Rituximab (DC Mabthera) ***nu este recomandat*** pentru utilizare în cadrul NHSScotland, pentru indicația de la punctul 1.9, întrucât deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a depus o solicitare de evaluare către SMC cu privire la acest produs, în acest sens. Ca urmare, nu se poate emite recomandarea de utilizare a acestuia în cadrul NHSScotland.

NHS Clinical Commissioning Policy: Rituximab for immunobullous disease – versiunea 2.0, actualizată în iulie 2021

Criterii de aplicare

Rituximab trebuie luat în considerare în tratamentul pemfigusului și a pemfigoidului bulos la adulți și copii, ca opțiune de tratament de linia a treia sau a patra, atunci când alte tratamente, inclusiv steroizii sistemici și agenții de economisire a steroizilor nu au reușit să controleze boala. Decizia tratamentului cu rituximab trebuie luată de către o echipă multidisciplinară de specialitate și de către pacient, ținând cont de profilul de risc și de contraindicații. Acest lucru este deosebit de relevant atunci când se ia în considerare utilizarea rituximab la pacienții vârstnici mai fragili și profilul reacțiilor adverse ale acestuia.

Obiectivele terapeutice adecvate pentru evaluarea răspunsului la bolile imunobuloase autoimune ar fi un timp mai scurt până la remisiunea completă, realizarea remisiunii complete în afara terapiei și a remisiunii complete în timpul terapiei, ambele definiții aplicându-se la pacienții fără leziuni timp de cel puțin 2 luni și un efect de lungă durată.

Odată stabilit diagnosticul de afecțiune imunobuloasă, în general pe baza suspiciunii clinice, biopsie caracteristică și imunopatologie fie pe ser (imunofluorescență indirectă și ELISA relevante) fie pe țesut (imunofluorescență directă), tratamentul ar trebui inițiat. Obiectivul principal îl constituie obținerea remisiunii clinice, controlul bolii, prevenirea recăderilor și evitarea evenimentelor adverse asociate în mod normal cu utilizarea prelungită a steroizilor și a agenților imunosupresori.

Există multe asemănări în gestionarea diferitelor afecțiuni imunobuloase, în special în bolile severe sau refractare. Există totuși unele diferențe în gestionarea inițială a acestora, așa cum este subliniat mai jos.

Pe baza consensului clinic al experților, se estimează că 1% dintre pacienții cu pemfigus necesită tratament de linia a treia. Aproximativ 1% dintre pacienții cu pemfigoid bulos necesită tratament de linia a patra.

Rituximab trebuie considerat ca tratament de linia a treia în pemfigus și linia a patra în pemfigoidul bulos. Există dovezi experimentale semnificative și date încă nepublicate privind costurile din Regatul Unit, care indică faptul că rituximab este mai eficient și mai sigur decât ciclofosfamida și mai rentabil și mai convenabil (și mai eficient) decât IgIV.

Beneficiul unui singur ciclu cu rituximab poate dura 9-18 luni sau mai mult. Reluarea terapiei poate fi luată în considerare în caz de recidivă.

În figura 2 de mai jos sunt prezentate recomandările NHS de tratament ale pemfigusului vulgar.

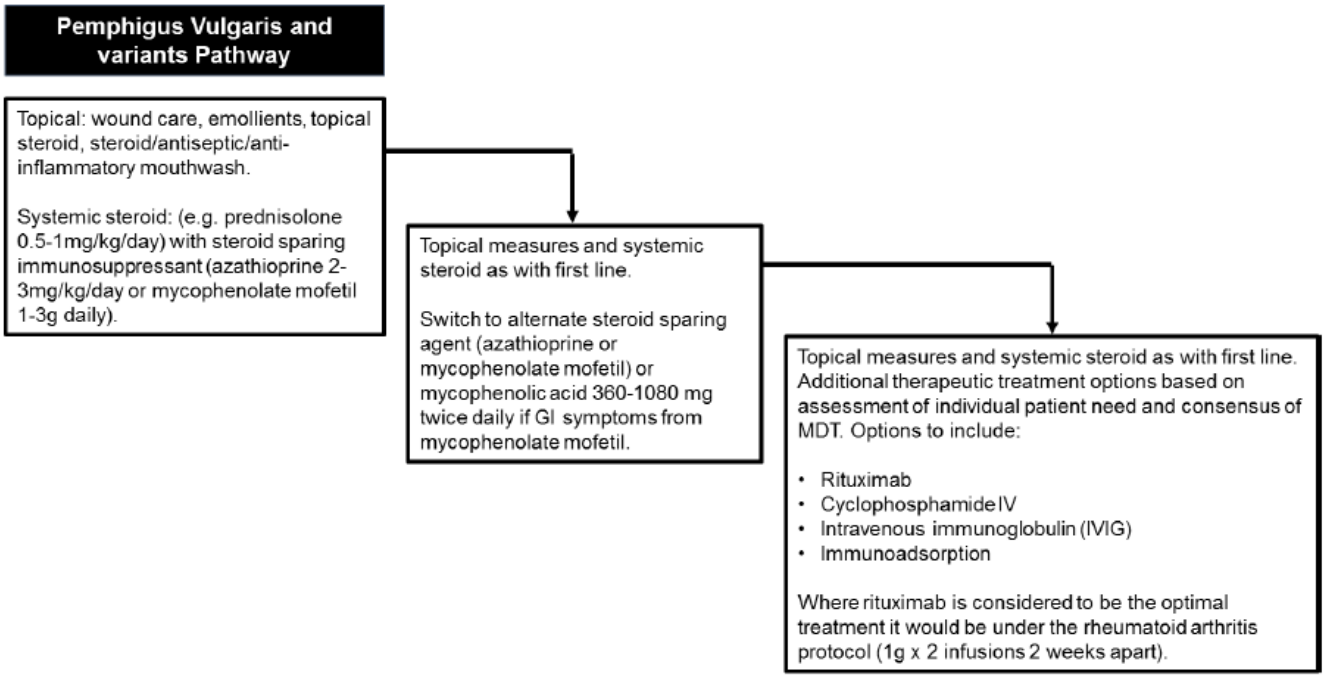

Figura 2. Recomandările NHS de tratament ale pemfigusului vulgar

IQWIG/G-BA

Pe site-urile autorităților de reglementare din Germania nu există publicat un raport de evaluare al beneficiului tratamentului cu DCI Rituximabum pentru indicația de la punctul 1.9.

Ghidurile S2K ale Asociațiilor Societăților Medicale Științifice din Germania - Diagnosticul și terapia pemfigusului vulgar/foliaceu și pemfigoidului bulos (adoptat la data de 21.06.2019 – valabil până la data de 31.12.2022)

1.Terapia sistemică de inducție pentru pemfigusul vulgar/foliaceu moderat sau sever

Recomandări	Grad de recomandare	Aprobare
Pentru tratamentul inițial al pemfigusului vulgar/foliaceu moderat sau sever este recomandată terapia sistemică cu: • anticorpi anti-CD20 (de exemplu rituximab 2 x 1g, ziua 0 și o altă doză în zilele 14-21) în combinație cu 1,0 mg/kg corp echivalent prednisolon pe zi, sau • o terapie sistemică cu 1,0-1,5 mg/kg corp echivalent prednisolon pe zi în combinație cu: -Azatioprină (2,0-2,5 mg/kg/zi cu TPMT normal) -Micofenolat mofetil** (2 g/zi) -Acid micofenolic** (1440 mg/zi)	↑↑	Consens unanim (100%), (sau 2019) abţinere: reprezentantul pacienților

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Poate fi luată în considerare o combinație de anticorpi anti-CD20 asociați cu până la 1,0 mg/kg corp echivalent prednisolon și azatioprină (2,0-2,5 mg/kg/zi la TPMT normal), micofenolat de mofetil** (2 g/zi) sau acid micofenolic ** (1440 mg/zi).	O	Consens unanim (100%), (sau 2019), abţinere: reprezentantul pacienților
Ca o alternativă la corticosteroizii administrați oral zilnic este recomandată o puls terapie i.v. (de obicei dexametazonă 100 mg (sau echivalent prednisolon 500-1000 mg), timp de 3 zile consecutiv). Durata intervalului inițial 3-4 săptămâni, pe parcursul a 6-8 săptămâni.	↑↑	Consens unanim (100%), (modificat 2019), abţinere: reprezentantul pacienților
Dacă doza aleasă la începutul terapiei nu este suficientă pentru a obține controlul activității bolii* în decurs de 1-2 săptămâni, poate fi recomandată o doză mai mare de corticosteroizi (de obicei până la 2 mg/kg/zi echivalent prednisolon).	↑	Consens unanim (100%), (modificat 2019), abţinere: reprezentantul pacienților
Se recomandă reducerea treptată a dozei inițiale de corticosteroizi pe parcursul bolii (vezi terapia de consolidare).	↑↑	Consens unanim (100%), (modificat 2019), abţinere: reprezentantul pacienților

* Controlul activității bolii: Nicio leziune nouă și leziunile existente nu încep să se vindece; **Off-label; ↑↑ - grad mare de recomandare; ↑ - grad redus de recomandare; O – nu este recomandat.

2.Terapii alternative

Recomandări	Grad de recomandare	Aprobare
Poate fi considerată o altă alternativă: Combinația de corticosteroizi sistemici (1,0-2,0 mg/kg/zi) + Ciclofosfamidă* (1-2 mg/kg/zi).	O	Consens (77%), (modificat 2019), abţinere: reprezentantul pacienţilor
Poate fi considerată o altă alternativă: Combinația de corticosteroizi sistemici (1,0-2,0 mg/kg/zi) + Dapsonă* (până la 1,5 mg/kg/zi cu valori normale ale glucozo-6-fosfat dehidrogenazei).	O	Consens majoritar (62%), (modificat 2019), abţinere: reprezentantul pacienților
Poate fi considerată o altă alternativă: Combinația de corticosteroizi sistemici (1,0-2,0 mg/kg/zi) + MTX**(10-25 mg/1x/săptămână), sau pentru copii 10-20 mg/m² suprafață corporală/săptămână p.o. sau s.c.	O	Consens unanim (100%), (modificat 2019), abţinere: reprezentantul pacienților
• Datorită specificității mai mari și a faptului că proteinele plasmatice nu trebuie să fie substituite, afereza imună ar trebui să fie preferată plasmaferezei.	↑↑	Consens unanim (100%), (modificat 2019), abţinere: reprezentantul pacienților

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Următoarele terapii pot fi recomandate ca terapii refractare și pentru o evoluţie deosebit de severă a bolii: Terapie cu imunoglobuline i.v. (2g/kg/ciclu) la intervale de 4-6 săptămâni. • Imunofereză zilnic de 2-3 ori volumul plasmatic per tratament în 3-4 zile consecutive (corespunde unui ciclu), la fiecare 3-4 săptămâni. Următoarele pot fi recomandate ca terapii pentru pacienții refractari la terapie: • terapie cu imunoglobuline i.v.** (2 g/kg/ciclu) la intervale de 4-6 săptămâni.	↑	Consens unanim (100%), (modificat 2019), abţinere: reprezentantul pacienților

*Idem pemfigus foliaceu; **Off-label; MTX – methotrexat.

Intensitatea terapiei pentru pemfigus vulgar/foliaceu se bazează în principiu pe severitatea, acuitatea bolii și comorbiditățile relevante pentru terapie. Scopul terapiei de inducție este controlul activității bolii, definită ca lipsa apariției unor noi leziuni și începutul vindecării leziunilor existente. Pentru trecerea la terapia de întreținere, nu ar trebui să apară leziuni noi și aproximativ 80% din leziunile inițiale ar trebui să se fi vindecat într-o fază de consolidare de două săptămâni.

3.Terapia suportivă

Recomandări	Grad de recomandare	Aprobare
Măsuri de susținere precum îngrijirea adecvată a plăgii în funcție de etapa bolii, tratament antiseptic, pansamente atraumatice, ape de gură analgezice dacă mucoasa bucală este afectată, analgezie adecvată, dacă este necesară. Suplimente alimentare pentru eroziunile dureroase ale cavității bucale și/sau hipofaringelui și recomandarea de controale dentare regulate.	↑↑	Consens unanim (100%)*, (verificat 2019)

*Nu s-a votat din nou, deoarece această recomandare a fost preluată din vechiul ghid.

4.Terapia sistemică de consolidare
Terapie sistemică de întreținere pentru pemfigusul vulgar/foliaceu fără utilizarea anticorpilor anti-CD20

Recomandări	Grad de recomandare	Aprobare
În momentul în care se obține controlul activității bolii*, se recomandă o reducere a corticosteroizilor sistemici cu aproximativ 25% în trepte de 7-14 zile. În cazul prednisonului echivalent, se recomandă o doză mai mică de 20 mg/zi și reducerea acesteia, în trepte, timp de 2-4 săptămâni. Pentru terapia pe termen lung, se recomandă o doză de corticosteroizi sub pragul Cushing (7,5 mg/zi echivalent prednisolon). Ulterior, se recomandă o reducere chiar mai lentă a corticosteroizilor, în funcție de activitatea bolii.	↑↑	Consens unanim (100%)***, (verificat 2019)
În caz de recidivă**, poate fi recomandată o revenire la o doză sistemică mai mare de corticosteroizi în două trepte și un nou debut al reducerii corticosteroizilor în decurs de 14 zile, cu controlul activității bolii.	↑	Consens unanim (100%)***, (verificat 2019)

Dacă nu se realizează controlul activității bolii, se poate reveni la doza sistemică inițială recomandată de corticosteroizi. Dacă este necesar, poate fi recomandată o schimbare a adjuvantului imunosupresor deja utilizat.	↑	Consens unanim (100%)***, (verificat 2019)
După oprirea terapiei sistemice cu corticosteroizi, poate fi recomandată o reducere a terapiei cu imunosupresoarele adjuvante la o doză minimă de întreținere. După remisia completă se recomandă întreruperea definitivă a imunosupresorului adjuvant.	↑	Consens unanim (100%)***, (verificat 2019)

* Controlul activității bolii: Nicio leziune nouă și leziunile existente nu încep să se vindece;

** Recidiva: aparitia >3 noi leziuni (vezicule sau eroziuni) intr-o lună, care nu se vindecă spontan in decurs de 1 săptămână; sau reprogresia leziunilor existente la pacienții care au obținut deja controlul activității bolii;

***Nu se votează din nou, deoarece această recomandare a fost preluată din vechiul ghid.

5.Terapie sistemică de întreținere pentru pemfigusul vulgar/foliaceu atunci când se utilizează anti-CD20

Recomandări	Grad de recomandare	Aprobare
Dacă există remisie completă după 6 luni, este recomandată reducerea și întreruperea corticosteroizilor în următoarele câteva săptămâni.	↑↑	Consens unanim (100%), (sau 2019)
În cazul unei recidive* după remisiune completă, este recomandată administrarea reînnoită a unui anticorp anti-CD20 (de exemplu, rituximab 1 g), posibil în combinație cu corticosteroizi sistemici.	↑↑	Consens unanim (100%), (sau 2019)
Dacă există un răspuns la terapie**, dar nu există o remisiune completă după 6 luni, se recomandă reînnoirea administrării unui anticorp anti-CD20 (de exemplu, rituximab 1 g).	↑↑	Consens majoritar (92%), (sau 2019), abținere 1 expert
Poate fi luată în considerare terapia de întreținere cu un anticorp anti-CD20 cu 500-1000 mg după 6 și 12 luni.	O	Consens majoritar (92%), (sau 2019), abținere 1 expert

* Recidiva: aparitia >3 noi leziuni (vezicule sau eroziuni) intr-o luna care nu se vindeca spontan in decurs de 1 saptamana; sau reprogresia leziunilor existente la pacienții care au obținut deja controlul activității bolii; ** Răspunsul terapiei: Reducerea PDAI inițială cu > 50%.

Ghidurile S2K 2019 ale Asociațiilor Societăților Medicale Științifice din Germania recomandă rituximab ca terapie de linia 1 în tratamentul pemfigusului vulgar, precum și ca linii ulterioare de tratament, respectiv ca terapie de menținere a remisiei bolii.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Rituximabum este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9 în ***18*** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Belgia, Bulgaria, Cehia (rambursare individuală), Cipru (rambursare individuală), Croația, Danemarca, Franța, Germania, Grecia (rambursare individuală), Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania și Ungaria (rambursare individuală).

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Pentru a obține o estimare a speranței de supraviețuire a pacienților cu pemfigus vulgar (PV) vom face referire la rezultatele studiului retrospectiv de cohortă „Predicția de supraviețuire la pacienții cu pemfigus vulgaris și pemfigus foliaceu”, care a fost realizat în cadrul Departamentului de Dermatologie al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, din Cluj-Napoca, România. În studiu au fost incluși pacienți diagnosticați în perioada octombrie 1998 și noiembrie 2012.

Grupul de studiu a fost format din pacienți spitalizați sau din ambulatoriu, care au fost incluși în dosarele clinice şi bazele de date electronice. Datele epidemiologice, clinice și imunologice au fost colectate din fișele medicale ale pacienților. Datele din cazierul de deces au fost obținute de la Registrul Național al Populației.

Criteriile de includere pentru pacienții cu PV au fost: 1) prezența de bule cutanate și/sau eroziuni pe mucoase, 2) acantoliză intraepidermică la examenul histopatologic al biopsiilor de piele și/sau mucoase, 3) depuneri intraepidermice de IgG și/sau C3 prin imunofluorescență directă și prezența autoanticorpilor anti-desmogleină 3 +/- anti-desmogleină 1, măsurați prin metoda ELISA. Pacienții diagnosticați cu alte subtipuri decât PV sau PF nu au fost incluși în studiu.

Variabilele epidemiologice colectate au fost: vârsta de debut, sexul, etnia, consumul de alcool și statutul de fumător. Variabilele clinice au fost: subtipul de boală (PV/PF), subtipul de pemfigus vulgaris (cutanat, mucos, mucocutanat), asociat cu comorbidități la diagnostic, valoarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH) (mm/h) la diagnostic, doza inițială de corticosteroizi (mg/kg/zi) și timpul de urmărire. Caracteristicile imunopatologice înregistrate au fost constatările microscopiei cu imunofluorescență directă (DIF), titrurile de autoanticorpi anti-desmoglein1 (Dsg1) și anti-desmoglein3 (Dsg3).

Obiectivul final l-a reprezentat rata de supraviețuire globală (SG), reprezentând perioada (luni) de la diagnostic până la deces. Supraviețuirea globală a fost evaluată după o urmărire de minim 12 luni.

Din cei 130 de pacienți înscriși în studiu, 108 (83,1%) au fost diagnosticați cu PV și 22 (16,9%) cu PF. Dintre pacienţii cu PV, 81 au avut vârsta < 65 ani şi 27 au avut vârsta ≥ 65 ani. Hazard Ratio, HR, ajustate pentru vârsta de debut ca variabile continui, sunt prezentate în Tabelul 1 pentru pacienții cu PV. Diferențele de supraviețuire între grupuri la 1, 3, 5 și 10 ani sunt prezentate în Tabelul 2 pentru pacienții cu PV.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabel nr.1. Vârsta de debut în ani, analiza HR ajustată pentru ratele supraviețuirii globale la pacienții cu PV

Characteristic	No (%)	Deaths No (%)	HR (95% CI)	p-value
Age of onset ≥ 65 years	27 (25.0%)	12 (70.6%)	9.37 (95%CI 3.3 – 26.65)	<0.001
Age of onset < 65 years	81 (75.0%)	5 (29.4%)		
Gender (M)	46 (42.6%)	6 (35.3%)	0.73 (0.26 – 2.09)	0.561
Gender (F)	62 (57.4%)	11 (64.7%)		
Ethnicity (Romanian)	100 (92.6%)	16 (94.1%)	0.57 (0.07 – 4.12)	0.588
Ethnicity (Roma)	8 (7.4%)	1 (5.9%)		
Alcohol consumption (Yes)	20 (18.5%)	3 (17.7%)	1.52 (0.42 – 5.51)	0.524
Alcohol consumption (No)	88 (81.5%)	14 (82.3%)		
Smoking (Yes)	29 (26.9%)	2 (11.8%)	1.36 (0.29 – 6.33)	0.698
Smoking (No)	79 (73.1%)	15 (88.2%)		
Subtype of PV				
Mucocutaneous	80 (74.1%)	14 (82.3%)	2.60 (0.34 – 19.93)	0.357
Cutaneous	13 (12.0%)	1 (5.9%)		
Mucous	15 (13.9%)	2 (11.8%)	1.72 (0.16 – 18.97)	0.659
High blood pressure (Yes)	28 (25.9%)	6 (35.3%)	0.95 (0.35 – 2.60)	0.928
High blood pressure (No)	80 (74.1%)	11 (64.7%)		
Coronary heart disease (Yes)	11 (10.2%)	5 (29.4%)	3.04 (1.07 – 8.67)	0.037
Coronary heart disease (No)	97 (89.8%)	12 (70.6%)		
Heart failure (Yes)	4 (3.7%)	1 (5.9%)	0.63 (0.08 – 4.76)	0.651
Heart failure (No)	104 (96.3%)	16 (94.1%)		
Cardiac arrhythmia (Yes)	5 (4.6%)	3 (17.7%)	2.70 (0.75 – 9.59)	0.125
Cardiac arrhythmia (No)	103 (95.4%)	14 (82.3%)		
Diabetes mellitus (Yes)	8 (7.4%)	2 (11.8%)	0.91 (0.21 – 3.99)	0.898
Diabetes mellitus (No)	100 (92.6%)	15 (88.2%)		
Stroke (Yes)	5 (4.6%)	1 (5.9%)	1.08 (0.14 – 8.22)	0.944
Stroke (No)	103 (95.4%)	16 (94.1%)		
Depression (Yes)	5 (4.6%)	1 (5.9%)	2.09 (0.27 – 16.22)	0.480
Depression (No)	103 (95.4%)	16 (94.1%)		
Dental problems (Yes)	57 (52.8%)	7 (41.2%)	0.85 (0.32 – 2.28)	0.750
Dental problems (No)	51 (47.2%)	10 (58.8%)		
ESR ≥ 30 mm/hour	26 (42.6%)	9 (75.0%)	1.51 (0.37 – 6.20)	0.570
ESR < 30 mm/hour	35 (57.4%)	3 (25.0%)		
Steroids ≥ 1 mg/kg/day	15 (15.0%)	2 (14.3%)	0.88 (0.19 – 4.05)	0.868
Steroids < 1 mg/kg/day	85 (85.0%)	12 (85.7%)		
Anti-Dsg1 autoAbs ≥ 100 U/mL	45 (45.5%)	11 (64.7%)	1.98 (0.71 – 5.53)	0.195
Anti-Dsg1 autoAbs < 100 U/mL	54 (54.5%)	6 (35.3%)		
Anti-Dsg3 autoAbs ≥ 100 U/mL	71 (71.7%)	11 (64.7%)	0.60 (0.22 – 1.63)	0.314
Anti-Dsg3 autoAbs <100 U/mL	28 (28.3%)	6 (35.3%)		

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabel nr. 2. Diferențele dintre ratele de supraviețuire la 1, 3, 5 și 10 ani, la pacienții cu pemfigus vulgar

Characteristic	Survival rate (%) Follow up (years) 1	3	5	10	p-value
Age of onset ≥ 65 years	72.2%	67.4%	48.4%	41.5%	< 0.001
Age of onset < 65 years	97.3%	97.3%	91.4%	91.4%	
Survival difference (%)	*25.1%*	*29.9%*	*43.0%*	*49.9%*	
Gender (M)	88.0%	88.0%	83.6%	83.6%	0.611
Gender (F)	93.3%	91.3%	78.7%	75.1%	
Survival difference (%)	5.3%	3.3%	4.9%	8.5%	
Ethnicity (Romanian)	90.6%	89.3%	81.1%	79.0%	0.816
Ethnicity (Roma)	100.0%	100.0%	75.0%	75.0%	
Survival difference (%)	9.4%	10.7%	6.1%	4.0%	
Alcohol consumption (Yes)	83.3%	83.3%	83.3%	83.3%	0.997
Alcohol consumption (No)	92.8%	91.4%	80.1%	77.5%	
Survival difference (%)	9.5%	8.1%	3.2%	5.8%	
Smoking (Yes)	92.1%	92.1%	92.1%	92.1%	0.299
Smoking (No)	90.9%	89.4%	78.1%	75.6%	
Survival difference (%)	1.2%	2.7%	14.0%	16.5%	
Subtype of PV					
Mucocutaneous	90.8%	89.2%	76.8%	76.8%	0.692
Cutaneous	92.3%	92.3%	92.3%	92.3%	
Mucous	92.9%	92.9%	92.9%	79.6%	
High blood pressure (Yes)	88.5%	83.6%	77.2 %	70.7 %	0.303
High blood pressure (No)	92.0%	92.0%	81.8%	81.8%	
Survival difference (%)	3.5%	8.4%	4.6%	11.1%	
Coronary heart disease (Yes)	70.7%	70.7%	58.9%	44.2%	0.003
Coronary heart disease (No)	93.4%	92.0%	83.1%	83.1%	
Survival difference (%)	22.7%	21.3%	24.2%	38.9%	
Heart failure (Yes)	NA	100.0%	100.0%	0.0%	0.697
Heart failure (No)	90.8%	89.5%	79.9%	79.9%	
Survival difference (%)	NA	10.5%	20.1%	79.9%	
Cardiac arrhythmia (Yes)	53.3%	53.3%	53.3%	26.7%	0.001
Cardiac arrhythmia (No)	92.8%	91.5%	81.7%	81.7%	
Survival difference (%)	39.5%	38.2%	28.4%	55.0%	
Diabetes mellitus (Yes)	87.5%	87.5%	65.6%	65.6%	
Diabetes mellitus (No)	91.5%	90.2%	81.8%	79.6%	
Survival difference (%)	4.0%	2.7%	16.2%	14.0%	0.438
Stroke (Yes)	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	0.749
Stroke (No)	91.7%	90.5%	80.6%	78.4%	
Survival difference (%)	11.7%	10.5%	0.6%	1.6%	
Depression (Yes)	80.0%	80.0%	80.0 %	80.0%	0.629
Depression (No)	91.7%	90.4%	80.8%	78.7%	
Survival difference (%)	11.7%	10.4%	0.8%	1.3%	
Dental problems (Yes)	90.5%	88.0%	84.8%	84.8%	0.508
Dental problems (No)	91.9%	91.9%	77.2%	73.6%	

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Survival difference (%)	1.4%	3.9%	7.6%	11.2%	
ESR ≥ 30 mm/hour	84.6%	80.4%	66.4%	60.9%	0.039
ESR < 30 mm/hour	93.6%	93.6%	88.9%	88.9%	
Survival difference (%)	9.0%	13.2%	22.5%	28.0%	
Steroids ≥ 1 mg/kg/day	93.3%	93.3%	84.9%	84.8%	0.726
Steroids < 1 mg/kg/day	93.6%	92.0%	81.0%	78.1%	
Survival difference (%)	0.3%	1.3%	3.9%	6.7%	
Anti-Dsg1 autoAbs ≥ 100 U/mL	84.2 %	81.3%	68.8%	68.8%	0.039
Anti-Dsg1 autoAbs < 100 U/mL	96.1 %	96.1%	88.3%	84.9%	
Survival difference (%)	11.9 %	14.8%	19.5 %	16.1%	
Anti-Dsg3 auto Abs ≥ 100 U/mL	91.3%	89.5%	80.4%	80.4%	0.506
Anti-Dsg3 auto Abs < 100 U/mL	89.3%	89.3%	78.8%	71.6%	
Survival difference (%)	2.0%	0.2%	1.6%	8.8%	

ESR - Rata de sedimentare a eritrocitelor

Concluzii

- pe lângă factorii de prognostic comuni, inclusiv vârsta înaintată și comorbiditățile cardiovasculare, studiul semnalează nivelul autoanticorpilor anti-desmogleină 1 ca fiind un factor de predicţie candidat pentru supravieţuirea globală, care ar trebui consolidat în studiile ulterioare;
- ratele supraviețuirii generale la o perioadă de urmărire de 1, 3 5 și 10 ani au fost de 72,3%; 67,4%; 48,4% și respectiv, 41,5% pentru pacienții cu vârsta ≤ 65 ani și de 97,3%; 97,3%; 91,4% și respectiv, 91,4% pentru pacienții cu vârsta < 65 ani.

Datele prezentate anterior demonstrează o speranță medie de supraviețuire a pacienţilor cu pemfigus vulgar mai mare de 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Conform datelor de eficacitate clinică prezentate anterior, studiul ML22196 a inclus o populație de pacienți cu pemfigus vulgar (PV), cu vârsta medie de 53 de ani, care ***nu primiseră anterior niciun tratament pentru pemfigus*** şi 10,8% dintre aceștia au prezentat PV moderat, iar 89,2% PV sever. Dintre cei 74 de pacienți cu pemfigus vulgar incluși în studiu, 38 au fost randomizați în grupul rituximab+prednison și 36 în grupul prednison.

După 24 de luni de tratament, procentul de pacienți în remisie completă a fost mai mare în grupul rituximab+prednison (89,5%, 34/38) decât în grupul prednison (27,8%, 10/36) (RR = 3,221 95% CI = [1,881; 5,516], p < 0,0001).

Studiul WA29330 a inclus un număr de 135 de pacienţi cu PV moderat și sever, 125 dintre aceștia reprezentând populația mITT (populația ITT exclusiv cei 10 pacienți cu telemedicină), dintre care 62 au fost randomizaţi la tratament cu MabThera în doză de 1000 mg, administrat în ziua 1, ziua 15, săptămâna 24 şi săptămâna 26 şi 63 la tratament pe cale orală cu MMF 2 g/zi, timp de 52 săptămâni, în combinaţie cu doze orale de 60 mg sau 80 mg de prednison, planificate a fi scăzute progresiv la 0 mg/zi până în săptămâna 24.

Majoritatea pacienţilor din populația mITT erau recent diagnosticaţi (74%) şi 26% dintre pacienţi aveau boala stabilită (durată a bolii ≥ 6 luni şi tratament anterior pentru PV).

Obiectivul de eficacitate principal pentru acest studiu a fost evaluarea la săptămâna 52 a eficacităţii MabThera comparativ cu MMF în obţinerea remisiunii complete susţinute şi menţinerea acestui răspuns timp de minimum 16 săptămâni consecutive, pe parcursul perioadei de tratament de 52 de săptămâni.

Proporţia pacienţilor cu PV care au obţinut remisiunea completă susţinută constând în neutilizarea corticosteroizilor timp de 16 săptămâni sau mai mult, în săptămâna 52 a studiului, a fost de 40,3% (25/62) în grupul de tratament cu Mabthera şi de 9,5% (6/63) în grupul de tratament cu MMF.

Astfel, putem afirma faptul că *terapia cu Rituximab pentru tratamentul PV moderat și sever determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Conform ORPHANET, pemfigusul vulgar este definit ca o boală buloasă rară, autoimună a pielii, caracterizată prin vezicule dureroase, flasce și eroziuni ale mucoasei bucale, care implică predominant zona bucală, cu sau fără extindere la nivelul epidermei. Mucoasele laringelui, esofagului, conjunctivei, nasului, organelor genitale și anusului, sunt mai rar afectate.

Incidența anuală la nivel mondial variază de la 1/143.000 la 1.430.000, respectiv o incidenţă de 0,07/0,007 la 10.000 de locuitori.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	***15***
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă	***15***
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricţii comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA şi nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricţii comparativ cu RCP.	***15***
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele member ale UE şi Marea Britanie	***25***
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	***0***
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: *a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau* *b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni*	***10***
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	***10***
TOTAL	***90***

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Rituximabum și DC Mabthera 100 mg și 500 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de ***includere necondiţionată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECŢIUNEA C1, G27 Pemfigus.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Rituximabum şi DC Mabthera 100 mg și 500 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă pentru indicația: *„MabThera este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever”.*

Locul Mabthera în strategia terapeutică este ca tratament de linia 1 în asociere cu terapia sistemică cu corticosteroizi, sau ca linii ulterioare de tratament în cazul utilizării terapiilor iniţiale pe bază de corticosteroizi, asociaţi sau nu cu agenţi imunosupresori.

Referinţe bibliografice:

1. *RCP MABTHERA (MabThera, INN-rituximab (europa.eu))*
2. *EADV Guidelines 2020 (Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV) - Joly - 2020 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library)*
3. *AVIZ HAS (1 (has-sante.fr))*
4. *SMC ADVICE (In Confidence (scottishmedicines.org.uk))*
5. *NHS Clinical Commissioning Policy: Rituximab for Immunobullous Disease (NHS England Report Template 1 - long length title)*
6. *Studiul NCT02383589 (https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/89/NCT02383589/SAP_003.pdf)*
7. *Baican et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:48 DOI 10.1186/s13023-015-0263-4_Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411722/)*
8. *ORPHANET (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN)*
9. *EMEA/H/C/000165/II/0150 (MabThera, INN-rituximab (europa.eu))*

Raport finalizat in data de: 29.09.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu