



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: OBINUTUZUMABUM

INDICAȚIA: ADMINISTRAT ÎN ASOCIERE CU BENDAMUSTINĂ, URMAT DE TRATAMENT DE ÎNTREȚINERE CU GAZYVARO, ESTE INDICAT PENTRU TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU LIMFOM FOLICULAR CARE NU AU RĂSPUNS LA TRATAMENT SAU AU PREZENTAT PROGRESIA BOLII ÎN TIMPUL SAU ÎN INTERVAL DE 6 LUNI DUPĂ TRATAMENTUL CU RITUXIMAB SAU CU O SCHEMĂ DE TRATAMENT CARE A INCLUS RITUXIMAB

Data depunerii dosarului	12.04.2018
Număr dosar	24151

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Obinutuzumabum
1.2. DC: Gazyvaro 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3. Cod ATC: L01XC15
1.4. Data eliberării APP: 23.07.2014
1.5. Deținătorul APP: Roche Registration GMBH - Germania
1.6. Tip DCI: orfană
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică		concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație		1000 mg
Calea de administrare		intravenoasă
Mărimea ambalajului	Flacon din sticlă de 50 ml care conține 40m concentrat pentru soluție perfuzabilă	

- 1.8. Preț conform Ordinului M.S. nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	16022,24 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	16022,24 lei

- 1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Gazyvaro concentrat pentru soluție perfuzabilă [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Gazyvaro administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu Gazyvaro, este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular (LF) care nu au răspuns la tratamentul sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.	Tratament de inducție (în asociere cu bendamustină): Gazyvaro în asociere cu bendamustină trebuie administrat în șase cicluri de tratament cu durata de 28 de zile. Tratament de întreținere: Pacienților care prezintă răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție (de exemplu, primele 6 cicluri de tratament) cu Gazyvaro în asociere cu bendamustină sau care au boală stabilă trebuie să li se administreze în continuare Gazyvaro în doză de 1000 mg ca monoterapie de întreținere o dată la 2 luni, timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul)	Tratament de inducție de aproximativ 6 luni (șase cicluri de tratament cu Gazyvaro, fiecare cu durata de 28 zile, când este administrat în asociere cu bendamustină, sau opt cicluri de tratament cu Gazyvaro, fiecare cu durata de 21 zile, în asociere cu CHOP sau CVP), urmate de tratament de întreținere o dată la 2 luni, timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).



Ciclul	Ziua de tratament	Doza de Gazyvaro
Ciclul 1	Ziua 1	1000 mg
	Ziua 8	1000 mg
	Ziua 15	1000 mg
Cicurile 2–6 sau 2–8	Ziua 1	1000 mg
Tratament de întreținere	O dată la 2 luni timp de 2 ani sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul)	1000 mg

Informații suplimentare din RCP:

Categorii speciale de pacienți

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei [Clcr] 30-89 ml/minut). Siguranța și eficacitatea Gazyvaro la pacienții cu insuficiență renală severă (Clcr < 30 ml/minut) nu au fost stabilite.

Insuficiență hepatică: Siguranța și eficacitatea Gazyvaro la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost stabilite. Nu se pot face recomandări specifice privind doza.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Gazyvaro la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND LIMFOMUL FOLICULAR

Limfomul folicular reprezintă al doilea subtip ca frecvență al afecțiunilor maligne ale ganglionilor limfatici din Europa Occidentală. Incidența anuală a acestei boli a crescut rapid în ultimele decenii, de la 2–3/100 000 în anii 1950 până la 5–7/100 000 în ultimii ani. Limfomul folicular constituie aproximativ 35% din limfoamele non-Hodgkin și 70% din limfoamele indolente. Majoritatea pacienților cu limfom folicular au o vârstă avansată, în medie de aproximativ 65 de ani, iar la momentul diagnosticării, stadiile generalizate ale acestei afecțiuni au fost frecvent raportate. Mediana de supraviețuire asociată limfomului folicular este de 8-10 ani.

Histogenetic, limfomul folicular provine din transformarea malignă a celulelor centrului germinal al foliculului limfatic. Ganglionii tumorali sunt formați din centrocite (celule mici clivate) și centroblaști (celule mari neclivate), predominând centrocitele. În funcție de numărul centroblaștilor, Organizația Mondială a Sănătății a clasificat limfomul folicular în 3 grade:

Gradul I: 0-5 centroblaști pe un câmp microscopic de putere mare.

Gradul II: 6-15 centroblaști pe un câmp microscopic de putere mare.

Gradul III A: >15 blaști/câmp microscopic de putere mare, centroblaști în amestec cu centrocite.

Gradul III B: >15 blaști/câmp microscopic de putere mare, cuiburi formate exclusiv din blaști.

Această clasificare are semnificație clinică. Creșterea numărului de centroblaști se asociază cu agresivitatea clinică a bolii și respectiv cu un prognostic nefavorabil.



Clinic, pacienții se prezintă, de regulă, cu adenopatie periferică nedureroasă în regiunile cervicală, axilară, inghinală și femurală. În general, adenopatia este prezentă pentru o perioadă lungă de timp, chiar ani de zile, interval în care dimensiunile ganglionilor variază. Mai puțin tipic, sunt raportate hipertrofia inelului Waldeyer și a ganglionilor epitrohleei. Unii pacienți se prezintă cu formațiuni abdominale și retroperitoneale mari, asociate cu sau fără semne de obstrucție gastrointestinală și/sau renală.

Deși pacienții pot prezenta una sau mai multe regiuni de afectare ganglionară, explorările neinvazive demonstrează, de regulă, diseminarea extinsă a bolii, cu interesarea splinei și măduvei osoase la mai mult de 80% din pacienți. Interesarea sângelui periferic se întâlnește la aproximativ 20% din pacienți. Afectarea SNC este rară. Aproximativ 20% din pacienți se prezintă cu boală extraganglionară și extramedulară și mai puțin de 10% au simptome de tip B (febră >38°C, transpirații nocturne, pierdere ponderală > 10% în ultimele 6 luni).

Diagnosticul limfomului folicular se bazează exclusiv pe examinarea unei piese chirurgicale/a unei biopsii excizionale a ganglionilor limfatici. Raportul histologic trebuie să comunice diagnosticul conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Limfomul folicular de gradul 3B (cu cuiburi de blaști) este considerat un limfom agresiv și este tratat ca atare, în timp ce limfomul folicular de grad 1, 2 sau 3A este considerat un limfom indolent.

Deoarece tratamentul depinde semnificativ de stadiul bolii, stadializarea inițială trebuie să fie efectuată detaliat, în special în cazul proporției scăzute de pacienți cu stadii precoce I și II (10–15%).

Stadializarea recomandată conform sistemului Ann Arbor, este prezentată în tabelul următor:

Tabelul 1: Clasificarea Ann Arbor

Stadiul	Regiunea implicată
I (IE)	O grupă ganglionară sau o regiune extralimfatică (IE)
II (IIE)	Două sau mai multe grupe ganglionare sau cel puțin o grupă ganglionară plus o regiune extralimfatică (IIE) localizată izolată de aceeași parte a diafragmului
III (IIIE, IIIs)	Grupe ganglionare sau structuri limfoide (de exemplu, timus, inel Waldeyer) de-o parte și de alta a diafragmului cu regiuni opționale extraganglionare localizate (IIIE) sau splenice (IIIs)
IV	Afectare difuză sau diseminată a organelor extralimfatice

A, fără simptome.

B, febră inexplicabilă >38°C, transpirații nocturne abundente sau pierderea

a <10% din greutatea corporală în 6 luni.

Investigațiile inițiale trebuie să includă examinarea prin tomografie computerizată (CT) a gâtului, toracelui, abdomenului și pelvisului și puncție-aspirație și biopsie medulară. Examinarea PET poate fi utilă pentru confirmarea bolii localizate în stadiul I/II.

În scop prognostic, se impune a fi determinat Indicele Internațional de Prognostic specific limfomului folicular (Follicular Lymphoma-specific International Prognostic Index, FLIPI). Recent, a fost sugerat un indice revizuit FLIPI2 (care cuprinde b2 microglobulina, diametrul celui mai mare ganglion limfatic, implicarea măduvei osoase și nivelul hemoglobinei) pentru pacienții care necesită tratament.



Parametrul	FLIPI 1	FLIPI 2
Grupe ganglionare	> 4 grupe ganglionare	Diametrul pe lungime al celui mai mare ganglion limfatic >6 cm
Vârstă	Peste 60 de ani	Peste 60 de ani
Marker seric	Nivel crescut al lactat dehidrogenazei	Nivel crescut al beta2 microglobulinei
Stadiu	Avansat (III–IV conform criteriilor Ann Arbor)	Afectarea măduvei osoase
Hemoglobină	<12 g/dl	<12 g/dl

Cu 0–1 factori de risc= risc scăzut; Cu 2 factori de risc= risc intermediar; Cu 3–5 factori de risc= risc înalt.

Evoluția bolii este variabilă.

Conform datelor din literatura de specialitate, 25% dintre pacienții cu limfom folicular prezintă regresia spontană și tranzitorie a bolii. Abordarea convențională pentru pacienții asimptomatici constă în a supraveghea fluctuațiile bolii, fără a fi inițiat vreun tratament. Pentru pacienții care necesită tratament, monoterapia cu clorambucil sau ciclofosamidă sau asocierile chimioterapeutice CVP (ciclofosamidă, vincristină și prednison) sau CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon) sunt frecvent utilizate. 50-75% dintre pacienți vor obține remisie completă, dacă vor primi o terapie adecvată.

Deși recăderile sunt raportate frecvent la majoritatea pacienților (durata medie de răspuns este de aproximativ 2 ani), pentru cel puțin 20% dintre pacienții care au obținut un răspuns complet, perioada de remisie a bolii va fi de peste 10 ani. Dintre terapiile utilizate în limfomul folicular, se numără: agenți citotoxici, precum fludarabina, agenți biologici precum este IFN α , anticorpi monoclonali cu sau fără radionuclizi și vaccinuri.

La pacienții tratați cu un regim de chimioterapie ce include doxorubicină, administrarea de interferon alfa pacienților cu remisie completă a bolii, pare a crește supraviețuirea, însă toxicitatea cauzată de interferon le afectează calitatea vieții.

Terapia cu rituximab a determinat obținerea de răspunsuri obiective în cazul a 35-50% dintre pacienții care au înregistrat recăderi. Asocierea dintre rituximab și CHOP și alte regimuri de chimioterapie determină creșterea supraviețuirii globale și scade riscul progresiei bolii. Remisia completă a fost raportată în cazul a 85% dintre pacienții tratați cu rituximab și CHOP, iar durata mediană a remisiei poate depăși 6 - 7 ani.

Rezultatele studiilor efectuate au evidențiat că administrarea unui singur agent chimioterapic pacienților cu limfom folicular în care predomină celulele mari se asociază cu o supraviețuire limitată, însă prin administrarea unui regim chimioterapic ce include antraciclină și rituximab, se obțin beneficii terapeutice.

Transplantul autolog și alogenic de celule stem hematopietice se asociază cu obținerea unui răspuns complet la pacienții cu recăderi. În aceste cazuri, remisia bolii pe termen lung poate fi obținută în cazul a $\geq 40\%$ dintre pacienți.

Conform datelor din literatura de specialitate, un număr semnificativ de pacienți cu boală rapid progresivă vor prezenta o „conversie” sau „transformare” într-un tip histologic mai agresiv, adeseori difuz cu celule mari. Această conversie se asociază cu „achiziția” de anomalii genetice adiționale și se produce la aproximativ 7% din pacienți, anual. Conversia histologică se asociază cu infiltrarea regiunilor extraganglionare, dezvoltarea simptomelor sistemice și cu un prognostic nefavorabil, deoarece tumora este mai puțin responsivă la tratament.

Aproape toți pacienții cu limfom folicular, care decedază datorită limfomului, au prezentat progresie histologică.

Administrarea unui regim agresiv de chimioterapie, poate determina, uneori, o remisie completă a limfomului difuz B macrocelular.



S-a observat că prin utilizarea schemei terapeutice R-CHOP, încă de la momentul diagnosticului, rata de progresie a bolii este în scădere. Cea mai comună abordare de tratament este R-CHOP sau bendamustină+rituximab, urmat de tratament de întreținere cu rituximab, administrat intermitent timp de 2 ani.

Pacienții cu limfom non-Hodgkin folicular pot supraviețui perioade lungi de timp, cu o durată medie globală de supraviețuire pentru stadiile III și IV între 7 și 9 ani [2,3,4].

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La data de 19 iunie 2015, Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru obinutuzumab utilizat ca terapie pentru limfomul folicular (EU/3/15/1504).

La momentul deciziei, 2.4 din 10,000 de locuitori din Uniunea Europeană erau diagnosticați cu limfom folicular, reprezentând aproximativ 123,000 de persoane. Terapia administrată pacienților cu această patologie era reprezentată de chimioterapie asociată cu imunoterapie. Dintre medicamentele utilizate în tratamentul limfomului folicular se numărau: bendamustina, ibritumomab, tiuxetan, interferon alfa 2b și rituximab.

Dovezile depuse de către sponsor privind beneficiul terapeutic obținut în urma administrării de obinutuzumab pacienților cu limfom folicular, au fost considerate relevante de către experții Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului. Acestea au provenit din studiile clinice inițiale la care au participat pacienți diagnosticați cu această afecțiune care prezentau recăderi în urma medicației administrate și care au obținut un răspuns terapeutic la administrarea de obinutuzumab. Evaluarea eficacității și siguranței clinice a terapiei cu obinutuzumab pentru limfomul folicular, la data depunerii dosarului pentru obținerea statutului de medicament orfan, nu era finalizată.

Obinutuzumabul aparține clasei de anticorpi monoclonali, acționând în mod specific asupra buclei extracelulare a antigenului transmembranar CD20 prezent pe suprafața limfocitelor pre-B și B mature non-maligne și maligne.

Rezultatele obținute în studiile non-clinice au evidențiat că obinutuzumabul determină apoptoza directă a celulelor și mediază citotoxicitatea celulară și fagocitoza celulară, procese dependente de anticorpi. Rezultatele obținute in vivo au arătat că obinutuzumabul mediază și citotoxicitatea dependentă de complement.

La data analizării dosarului de către COMP, obinutuzumabul nu primise autorizație în niciun stat membru al Uniunii Europene pentru tratamentul limfomului folicular, însă pentru terapia leucemiei limfatice cronice medicamentul era autorizat de către Agenția Europeană a Medicamentului. Comparativ cu statele membre ale Uniunii Europene, în Statele Unite ale Americii, obinutuzumabul era deja inclus pe lista medicamentelor cu statut de orfan pentru indicația: *terapia limfomului folicular*.

În urma evaluării efectuate de COMP, s-a stabilit că obinutuzumabul întrunește criteriile de desemnare menționate la articolul 3 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, respectiv:

- ❖ medicamentul este destinat diagnosticării, prevenirii sau tratamentului unei boli amenințătoare de viață, sau cronic debilitante, care afectează nu mai mult de 5 din 10 mii de persoane din Uniunea Europeană;

sau

- ❖ medicamentul este destinat diagnosticării, prevenirii sau tratamentului unei boli amenințătoare de viață, debilitante sau grave și cronice, identificate la pacienții din Uniunea Europeană, însă a cărui comercializare pe teritoriul Uniunii Europene nu ar genera avantaje economice pentru companie, care



să justifice investițiile efectuate, dacă nu sunt acordate anumite facilități care să stimuleze dezvoltarea medicamentului orfan;

și

- ❖ nu există o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament pentru afecțiunea în cauză care să fi fost autorizată în Uniunea Europeană sau, în cazul în care există o astfel de metodă, medicamentul prezintă un beneficiu semnificativ pentru pacienții diagnosticați cu această afecțiune.

Prin urmare, în data de 13 mai 2015, COMP a emis avizul pozitiv încadrării obinutuzumabului ca medicament orfan, în conformitate cu Regulamentul EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999.

La reuniunea din 17-19 mai 2016, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora a fost acordat statutul de medicament orfan pentru obinutuzumab:

- COMP a considerat gravitatea patologiei ca fiind neschimbată comparativ cu anul 2015, limfomul folicular fiind o afecțiune severă, care asociază risc vital;
- prevalența limfomului folicular a rămas neschimbată, fiind sub nivelul plafonului de 5 pacienți din 10 000 de locuitori din Uniunea Europeană, conform informațiilor furnizate de sponsor, provenite din baza de date Globocan 2012 și din registrul oncologic al US National Cancer Institute's SEER, precum și din informațiile deținute de COMP;
- COMP a subliniat existența alternativelor terapeutice aprobate de Agenția Europeană a Medicamentului pentru tratamentul limfomului folicular: bendamustină, idelalisib, rituximab, ibritumomab tiuxetan;
- COMP a apreciat că beneficiul terapeutic adus de obinutuzumab pacienților cu limfom folicular este semnificativ:
 - ✓ pacienții tratați cu bendamustină și obinutuzumab au avut o speranță medie de supraviețuire semnificativ mai mare, comparativ cu pacienții care au primit monoterapie cu bendamustină (29,2 luni versus 13,7 luni);
 - ✓ raportat la idelalisib, care se administrează pacienților cu eșec la 2 terapii anterioare, obinutuzumabul era administrat ca terapie de linia a II;
 - ✓ comparativ cu ibritumomab tiuxetan, obinutuzumabul nu determina efecte adverse asociate radioactivității.

În urma reevaluării, experții din cadrul COMP au decis că pentru medicamentul obinutuzumab se menține statutul de orfan [5,6].

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL LIMFOMULUI FOLICULAR

Terapia limfomului folicular recidivat depinde de tratamentul administrat anterior, tipul și durata remisiei precum și de extinderea bolii.

Conform recomandărilor ghidului societății europene de oncologie, publicat în 2016:

- după înregistrarea episodului de recădere este necesară efectuarea unei noi biopsii pentru a exclude posibilitatea transformării într-un limfom agresiv;
- pentru pacienții asimptomatici, aflați în stadiile incipiente se recomandă supravegherea afecțiunii, fără inițierea terapiei;
- pentru pacienții care necesită tratament cu regim de salvare, opțiunea terapeutică care va fi luată în considerare depinde de eficacitatea regimului administrat anterior;



- la pacienții cu recăderi incipiente (după 12-24 luni) se recomandă administrarea unui regim terapeutic de rezistență (de ex. bendamustină după CHOP sau viceversa); alte opțiuni recomandate sunt: scheme terapeutice care includ fludarabina, sau săruri de platină, sau agenți alkilanți;
- dacă regimul terapeutic administrat anterior a inclus un anticorp (de ex. rituximabul) care a indus remisia pentru o perioadă de 6-12 luni, se recomandă asocierea rituximabului;
- obinutuzumabul este indicat pentru cazurile refractare la rituximab;
- pentru pacienții simptomatici, din stadii incipiente, se recomandă monoterapia cu rituximab;
- yibritumomab tiuxetan reprezintă o opțiune de tratament în cazul pacienților vârstnici care prezintă comorbidități și care nu sunt eligibili pentru chimioterapie;
- pentru pacienții cu episoade scurte de remisie cu durată mai mică de 2-3 ani, după administrarea unui regim terapeutic ce include rituximab, care asociază un prognostic nefavorabil, se recomandă administrarea unor doze mari de chimioterapie asociate transplantului alogenic cu celule stem;
- pentru pacienții care înregistrează recăderi tardive, monoterapia cu intenție paliativă reprezintă o opțiune terapeutică bine stabilită;
- idelalisibul este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular, atunci când acesta este refractar la două scheme anterioare de tratament;
- pacienții tineri cu recăderi tardive, cu un profil de risc crescut sau care prezintă recăderi după transplantul alogenic de celule stem, pot fi considerați pentru inițierea transplantului alogenic de celule stem [2].

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Regatul Unit și Germania pentru DCI obinutuzumabum cu indicația menționată la punctul 1.9, sunt listate în tabelul următor:

Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională privind rambursarea medicamentului obinutuzumab ca terapie pentru limfomul folicular

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referința	Concluzii raport
HAS	8.03.2017	CT 15477	Beneficiul terapeutic important
NICE	30.08.2017	TA 472	Aviz favorabil rambursării
SMC	10.02.2017	1219/17	Aviz favorabil rambursării
IQWIG	15.09.2016	G16-07	În conformitate cu articolul 35a alineatul (1) punctul 10 din SGB V, beneficiul suplimentar al unui medicament orfan este considerat dovedit de autorizare.
G-BA	05.04.2018		Beneficiul suplimentar dovedit



6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de introducere pe piață a medicamentului cu DCI obinutuzumabum, medicamentul evaluat este rambursat în regim de 100%, ca terapie de linia a II-a pentru limfomul folicular, în **14 state** membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Regatul Unit, Slovenia și Ungaria.

7. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI obinutuzumabum în statele membre ale UE – 14 state	25
TOTAL PUNCTAJ	80

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. nr. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI obinutuzumabum întrunește punctajul de admitere necondiționată 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.**

9. RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI obinutuzumabum având indicația: " *Gazyvaro administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu Gazyvaro, este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular (LF) care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab*".

Bibliografie

- 1.RCP Gazyvaro 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_ro.pdf
2. M. Dreyling et al., Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines, Published in 2016 – Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v83-v90, <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Follicular-Lymphoma>
3. Dennis L. Kasper et al., 19th, Harrison's Principles of Internal Medicine
4. 14th, Harrison's Principles of Internal Medicine



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. Public summary of opinion on orphan designation, Obinutuzumab for the treatment of follicular lymphoma, 23 July 2015, EMA/COMP/346519/2015, Committee for Orphan Medicinal Products https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1504-public-summary-opinion-orphan-designation-obinutuzumab-treatment-follicular-lymphoma_en.pdf
6. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Gazyvaro (obinutuzumab) for the treatment of follicular lymphoma, 19 August 2016, EMA/COMP/370418/2016, Committee for Orphan Medicinal Products, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-gazyvaro-obinutuzumab_en-0.pdf

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu