



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMETREXEDUM

INDICAȚII:

1. Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici:

- în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase
- monoterapie în tratamentul de întreținere în cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimiotereapia pe bază de platină
- monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase

2. Mezoteliom pleural malign:

- în asociere cu cisplatină este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie

SOLICITARE:

Modificarea notării cu (****) și notarea cu (**)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Pemetrexedum

1.2. DC: Alimta 500mg

1.3 Cod ATC: L01BA04

1.4. Detinătorul de APP: Eli Lilly Nederland Bv-Olanda

1.5. Tip DCI: cunoscut

1.6. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	25 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.7. Preț (RON) –CANAMED ediția aprilie 2016

Denumire comercială	Ambalaj al U.T.	Concentrație/U.T.	Preț cu amănuntul maximal cu TVA	Preț cu amănuntul maximal cu TVA/UT
Alimta 500mg	1	25 mg/ml	4121.24	4121.24

1.8. Indicațiile terapeutice și dozele de administrare conform RCP-ului Alimta [1]

Indicații terapeutice	Doza zilnică recomandată	Durata medie a tratamentului
<p>1. Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase➤ monoterapie în tratamentul de întreținere în	<ul style="list-style-type: none">• <u>în asociere cu cisplatină</u> <p>Doza recomandată de ALIMTA este 500 mg/m² (aria suprafeței corporale), administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 minute în prima zi a fiecărei cure de 21 zile.</p> <p>Doza recomandată de 24 cisplatină este 75 mg/m², perfuzată în decurs de două ore, după aproximativ 30 minute de la terminarea perfuziei de pemetrexed, în prima zi a fiecărui ciclu de 21</p>	Nu este menționată durata de administrare a tratamentului.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

<p>cazul cancerului pulmonar local avansat sau metastatic, altul decât cel cu celule mici, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase la pacienți a căror boală nu a progresat imediat după chimioterapia pe bază de platină</p> <p>➤ monoterapie în tratamentul de linia a doua la pacienți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase</p> <p>2. Mezoteliom pleural malign:</p> <p>➤ în asociere cu cisplatină este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil la care nu s-a administrat anterior chimioterapie</p>	<p>zile.</p> <ul style="list-style-type: none">• în monoterapie <p>La pacienții tratați pentru cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici după chimioterapie anterioară, doza de ALIMTA recomandată este 500 mg/m², administrată ca perfuzie intravenoasă, în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile</p>	
--	--	--

Conform Ordinului 1301/500/2008, actualizat în 16 noiembrie 2015, răspunsul terapeutic la pemetrexed se va evalua prin metode imagistice la interval de trei luni, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

1.9. Compensare actuală în baza:

- HG 720/2008: Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 11
- Ordinului 1301/500/2008, pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare

3. CRITERII DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA/ADĂUGAREA NOTĂRII CU (*), (**), (***) SAU (****):

Conform ordinului 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza modificarea notării cu [*] a unui DCI deja compensat sunt:





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată);
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;
- ✓ Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).

2.1 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare

Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat

Conform ghidului de diagnostic, tratament și urmărire în cancerul bronho-pulmonar cu celule care nu sunt mici, publicat în 2016, de către Societatea Europeană de Oncologie, există mai multe opțiuni pentru tratamentul de primă linie al bolii metastatice din cancerul bronho-pulmonar cu o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase [2]:

- ✓ chimioterapia asociată care include pemetrexed, recomandare bazată
 - pe rezultatele unei metaanalize care a relevat existența unui beneficiu minor, dar semnificativ, în ceea ce privește supraviețuirea cu această terapie, comparativ cu alte asocieri care au inclus gemcitabină sau docetaxel,
 - pe rezultatele unei analize a unui subgrup dintr-un studiu clinic randomizat, de fază III (nivel de evidență II, grad de recomandare A)[3,4]
- ✓ bevacizumab asociat regimului paclitaxel/carboplatină, recomandare bazată pe rezultatele unor studii clinice care au evidențiat creșterea supraviețuirii globale la pacienții cu status de performanță 0-1
- ✓ bevacizumab asociat regimului gemcitabină/cisplatină, recomandare bazată
 - pe rezultatele unui studiu clinic care a relevat o creștere modestă a supraviețuirii fără progresia bolii, dar nu și a supraviețuirii globale, cu această schemă terapeutică [5],
 - pe rezultatele a două metaanalize care au evidențiat creșterea semnificativă a supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii globale la pacienții care au primit bevacizumab asociat unei chimioterapii care includea compuși de platină.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Pentru tratamentul de întreținere se recomandă administrarea de pemetrexed sau erlotinib. Aceste două medicamente au demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii globale și a supraviețuirii fără progresia bolii la pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici care au primit 4 cicluri de chimioterapie [6,7]. Pemetrexedul s-a dovedit a fi eficace doar în cazul pacienților cu neoplasm bronho-pulmonar care prezintă o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase (nivel de evidență I, grad de recomandare B).

Tratamentul de linia a II-a destinat pacienților cu status de performanță 0-2, EGFR negativi și ALK negativi, a căror boală a progresat clinic sau radiologic după terapia de primă intenție, indiferent de administrarea tratamentului de întreținere, este reprezentat de pemetrexed, erlotinib și docetaxel. Pemetrexedul nu este recomandat pentru tipul histologic cu celule predominant scuamoase, în timp ce erlotinibul este recomandat poate toate subtipurile histologice de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici.

Rezultatele unui studiu clinic randomizat au arătat că eficacitatea erlotinibul este asemănătoare cu cea a docetaxelului sau pemetrexedului la pacienții refractari, a căror boală a progresat după 4 cicluri de chimioterapie pe bază de platină [8]. Un alt studiu clinic amplu, randomizat, de fază III, a evidențiat rezultate asemănătoare pentru pemetrexed și erlotinib în privința obiectivelor atinse [9].

Terapiile de linia a doua recomandate pacienților cu neoplasm bronho-pulmonar care prezintă o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase sunt:

- pemetrexed
- docetaxel + nintedanib
- nivolumab
- pembrolizumab.

Pemetrexedul a fost investigat comparativ cu docetaxelul, ca tratament de linia a doua, într-un studiu clinic de fază III. Supraviețuirea globală obținută cu pemetrexed a fost de 8,3 luni, comparativ cu 7,9 luni, sub tratament cu docetaxel, HR=0,99, 95%CI: 0,8-1,2. Deși similare dpdv al eficacității, pemetrexedul a prezentat un profil de toxicitate mai bun, raportat la docetaxel, determinând obținerea unor rate semnificativ scăzute de neutropenie, alopecie și evenimente adverse gastro-intestinale [10].

O analiză retrospectivă a evidențiat rezultate asemănătoare pentru pemetrexed versus docetaxel în privința supraviețuirii globale (mediana supraviețuirii globale a fost 9,3 luni cu pemetrexed, versus 8 luni, cu docetaxel, HR=0,78, 95%CI: 0,61-1, p=0,004) [11].

Pemetrexedul rămâne o alternativă terapeutică de linia a II-a pentru pacienții care nu au primit anterior acest medicament.

Mezoteliom pleural malign

Conform ghidului de practică clinică pentru diagnostic, tratament și urmărire al mezoteliomului pleural malign (MPM), publicat în 2015 de către Societatea Europeană de Oncologie, prima linie de



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

tratament al acestei afecțiuni este reprezentată de chimioterapie. Aceasta îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu MPM nerezecabil [12].

Rezultatele studiilor clinice randomizate de fază III, în care s-a administrat asocierea dintre cisplatină și pemetrexed sau raltitrexed versus monoterapia cu cisplatină, au evidențiat creșterea supraviețuirii pacienților care au primit asocierea de chimioterapice [13,14]. Carboplatina reprezintă o alternativă acceptabilă la cisplatină și poate fi tolerată mai bine în populația vârstnică [15,16]. Mai multe studii clinice de fază II investighează în prezent adăugarea agenților noi la terapia cu cisplatină/pemetrexed, însă până la momentul întocmirii acestui ghid, niciun agent nu a demonstrat o eficacitate superioară.

Tratamentul de linia a doua al mezoteliomului nu este standardizat. Monoterapia cu pemetrexed la pacienții tratați anterior a fost evaluată într-un studiu de fază III și nu s-a asociat cu prelungirea supraviețuirii, comparativ cu cea mai bună îngrijire suportivă. S-a demonstrat că chimioterapia utilizată după studiu s-a asociat cu prelungirea semnificativă a supraviețuirii, cu un indice de risc (hazard ratio) de 0,56 [17].

2.2 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată)

Neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat

Cancerul pulmonar ocupă locul II ca frecvență în rândul afecțiunilor neoplazice maligne și reprezintă prima cauză de deces prin aceste afecțiuni [2]. În 2013, în Uniunea Europeană mortalitatea prin cancer pulmonar în rândul bărbaților a scăzut comparativ cu anul 2009, însă a crescut în rândul femeilor, cu aproximativ 7%.

Se estimează că la momentul diagnosticării aproximativ 10% -15% dintre pacienți se încadrează în stadiu avansat de boală (stadiul IIIB), iar 40% se încadrează în stadiul metastatic (stadiul IV). Prognosticul sumbru din fazele avansate de boală nu s-a modificat în ultimii 20 de ani.

Dintre toate tipurile de cancere pulmonare, neoplasmul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici este cel mai frecvent întâlnit, reprezentând 85-90% din cazuri [18]. Ratele de supraviețuire la 5 ani au fost de 7–9% pentru pacienții încadrați în stadiul IIIB și respectiv 2–13% pentru cei încadrați în stadiul IV [19].

Mezoteliom pleural malign

Mezoteliomul pleural malign este o tumoră relativ rară. Incidența acestuia la sexul masculin este de 3,4/100 000 în Marea Britanie, 2,3/100 000 în Franța și 3,2/100 000 în Olanda. În ultimii 10 ani, incidența MPM a crescut ușor, în principal din cauza latenței de 30-50 de ani de la expunerea la azbest și datorită interzicerii manipulării și importului acestui produs la finalul secolului XX. Organizația Mondială a Sănătății estimează că boala asociată cu expunerea la azbest este responsabilă de 92 250 de decese anual la nivel mondial [20]. Expunerea ocupațională la azbest este răspunzătoare de peste 80% dintre cazuri și face ca MPM să fie o boală ce poate fi prevenită.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Dispneea și durerea toracică, provenită de la nivel pleural, toracal sau mediastinal, reprezintă simptome frecvente, dar nespecifice, ale acestei boli. De regulă, când aceste simptome sunt prezente, boala se află în stadiul avansat. Supraviețuirea pacienților netratați este limitată, mediana supraviețuirii variind între 6 și 8 luni. Acest interval poate fi mult mai mare, în funcție de caracteristicile și selectarea populației de pacienți cu mezoteliom [21].

2.3 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;

Nu e cazul

2.4 Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament

Nu e cazul

3. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că medicamentul cu DCI Pemetrexedum întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (***) sau (****) a unui DCI deja compensat conform ordinului 861/2014.

4. RECOMANDĂRI

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, Sublistei C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 11 și trecerea DCI pemetrexedum de la (****) la (**).

Referințe bibliografice:

1. RCP ALIMTA 500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf, accesat în octombrie 2016
2. S. Novello et al.. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016, https://annonc.oxfordjournals.org/content/27/suppl_5/v1.full.pdf, accesat în octombrie 2016
3. Li M, Zhang Q, Fu P et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2012; 7: e37229
4. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543–3551
5. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227–1234



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

6. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440
7. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebocontrolled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521–529
8. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 300–308
9. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer* 2013; 119: 2754–2764
10. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–1597
11. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009; 14: 253–263
12. P. Baas et al., Mezoteliomul pleural malign: Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnostic, tratament și urmărire, *Annals of Oncology* 00: 1-9, 2015, http://www.srrom.ro/Ghiuri_ESMO/Oct_2015/17_mezoteliom.pdf, accesat în octombrie 2016
13. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–2644.
14. van Meerbeek JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexid in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881–6889
15. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaive patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756–763.
16. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008; 99: 51–56
17. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U et al. Second-line (poststudy) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005; 16: 923–927
18. Committee for Medicinal Products for Human Use assessment report Vargatef, EMA/CHMP/726072/2014, 25 September 2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002569/WC500179972.pdf
19. NICE, Technology appraisal guidance Published: 16 December 2015, Erlotinib and gefitinib for treating nonsmall-cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta374/resources/erlotinib-and-gefitinib-for-treating-nonsmallcell-lung-cancer-that-has-progressed-after-prior-chemotherapy-82602789240517>
20. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 716–724
21. Antman, K., P. Schiff, and H. Pass, Benign and malignant mesothelioma., in *Cancer: principles and practice of oncology* 5th ed., V. DeVita, S. Hellman, and S.A. Rosenberg, Editors. 1997, Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia (PA). p. 1853-1878.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

