



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: RITUXIMABUM

INDICAȚII:

- TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU LIMFOM FOLICULAR STADIUL III-IV, NETRATAȚI ANTERIOR, ÎN ASOCIERE CU CHIMIOTERAPIE
- TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU LIMFOM FOLICULAR, CARE AU RĂSPUNS LA TERAPIA DE INDUCȚIE
- TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU LIMFOM FOLICULAR STADIUL III-IV, CHIMIOREZISTENT SAU CARE A RECIDIVAT DE DOUĂ SAU MAI MULTE ORI DUPĂ CHIMIOTERAPIE
- TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU LIMFOM NON-HODGKIN DIFUZ CU CELULĂ MARE B, CU MARKER CD20 POZITIV, ÎN ASOCIERE CU CHIMIOTERAPIE CHOP (CICLOFOSFAMIDĂ, DOXORUBICINĂ, VINCRISTINĂ, PREDNISOLON)

SOLICITARE: modificarea notării cu (****) și notarea cu (**)



MINISTERUL SĂNĂȚII
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: Rituximabum

1.2.1. DC: Mabthera 100mg

1.2.2. DC: Mabthera 500mg

1.3 Cod ATC: L01XC02

1.4. Detinătorul de APP: Roche Registration Ltd - Marea Britanie

1.5. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	10mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	1. cutie x 2 flacoane x 10ml 2. cutie x 1 flacon x 50ml

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
Mabthera 100mg	1	10mg/ml	2065.04	2065.04
Mabthera 500mg	1	10mg/ml	5088.05	5088.05





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

1.8. Indicațiile terapeutice și dozele de administrare conform RCP-urilor Mabthera 100mg și Mabthera 500mg [1]

Indicații terapeutice	Doza zilnică recomandată
<ul style="list-style-type: none">• tratamentul pacienților cu limfom folicular stadiul III-IV, netratați anterior, în asociere cu chimioterapie• tratamentul pacienților cu limfom folicular, care au răspuns la terapia de inducție• tratamentul pacienților cu limfom folicular stadiul III-IV, chimiorezistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie• tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, în asociere cu chimioterapie CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon)	<p>Doza recomandată de MabThera în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul de inducție la pacienții netratați anterior sau pacienți cu limfom folicular refractar/recidivat este: 375 mg/m² suprafață corporală pe ciclu, pentru 8 cicluri.</p> <p>Terapie de întreținere</p> <ul style="list-style-type: none">• Limfom folicular netratat anterior Doza recomandată de MabThera utilizată ca tratament de întreținere pentru pacienții cu limfom folicular netratat anterior care au răspuns la tratamentul de inducție este: 375 mg/m² suprafață corporală o dată la 2 luni (începând la 2 luni după ultima doză a tratamentului de inducție) până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani.• Limfom folicular refractar/recidivat Doza recomandată de MabThera utilizată ca tratament de întreținere pentru pacienții cu limfom folicular refractar/recidivat care au răspuns la tratamentul de inducție este: 375 mg/m² suprafață corporală o dată la 3 luni (începând la 3 luni după ultima doză a tratamentului de inducție) până la progresia bolii sau pentru o perioadă de maximum doi ani. <p>Monoterapie</p> <ul style="list-style-type: none">• Limfom folicular refractar/recidivat Doza recomandată de MabThera în monoterapie utilizată ca tratament de inducție pentru pacienții adulți cu limfom folicular stadiul III-IV, chimiorezistent sau care a recidivat de două sau



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>mai multe ori după chimioterapie este: 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni.</p> <p>Pentru repetarea tratamentului cu MabThera în monoterapie pentru pacienții care au răspuns la tratamentul anterior cu MabThera în monoterapie pentru limfomul folicular refractar/recidivat, doza recomandată este: 375 mg/m² suprafață corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, o dată pe săptămână, timp de patru săptămâni</p> <ul style="list-style-type: none">• Limfom non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B MabThera trebuie utilizată în asociere cu chimioterapia CHOP. Doza recomandată este de 375 mg/m² suprafață corporală, administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie pentru 8 cicluri, după administrarea perfuziei intravenoase a componentei glucocorticoide a CHOP. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea MabThera în asociere cu alte tipuri de chimioterapie în limfomul non-Hodgkin difuz, cu celulă mare B.
--	--

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 38
- 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





MINISTERUL SĂNĂȚII

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

2. 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:

- ✓ 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

Ghidul pentru diagnostic, tratament și monitorizare a limfomului folicular nou diagnosticat și recidivat, publicat în 2016 de către Societatea Europeană de Oncologie prezintă următorul algoritm terapeutic, în funcție de factorii clinici de risc, simptome și starea pacientului [2]:

- pentru cazurile asimptomatice: se recomandă supravegherea bolii
- pentru cazurile în care sunt prezente simptome ușoare se recomandă:
 - ✓ rituximab,
 - ✓ radioimunoterapie.
- pentru cazurile în care extinderea tumorală este mare: se recomandă una din următoarele terapii:
 - ✓ chimioimunoterapie,
 - ✓ terapia asociată bendamustină- rituximab (BR),
 - ✓ terapia asociată RCOP (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon),
 - ✓ terapia RCVP (rituximab, ciclofosfamidă, vincristină și prednisolon),
 - ✓ terapia de întreținere cu rituximab (sau radioimunoterapie).

Rezultatele unui studiu recent în care a fost administrat rituximabul ca terapie de primă linie, au arătat îmbunătățirea supraviețuirii fără progresia bolii, însă fără influențarea supraviețuirii globale a pacienților cu limfom folicular. Asociat chimioterapiei, rituximabul administrat pacienților cu limfom folicular a demonstrat un beneficiu terapeutic în ceea ce privește supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresia bolii, conform rezultatelor a 4 studii clinice în care rituximabul a fost administrat ca primă linie terapeutică, a două studii în care rituximabul a fost administrat ca terapie de salvare și a unei metaanalize.





MINISTERUL SĂNĂȚII

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 obținerea remisiunii complete și a supraviețuirii îndelungate fără progresia bolii se recomandă utilizarea rituximabului în asociere cu chimioterapia (CHOP) sau în asociere cu bendamustina.

Terapia adresată pacienților vârstnici constă în administrarea unei cure scurte de chimioimunoterapie și a unui ciclu cu rituximab.

În cazurile cu suspiciune de transformare (histologică sau clinică) în limfom agresiv, se preferă administrarea un regim pe bază de antracicline (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon). Patru studii prospective cu terapie de linia întâi și două studii cu terapie de salvare, precum și o meta-analiză sistematică au confirmat îmbunătățirea răspunsului general, a supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii globale la adăugarea rituximabului la chimioterapie.

Monoterapia cu rituximab sau radioimunoterapia sau asocierea rituximab-clorambucil reprezintă alternative pentru pacienții cu un profil de risc scăzut sau pentru situațiile în care este contraindicată chimioimunoterapia convențională.

Administrat ca terapie de întreținere timp de 2 ani de zile, rituximabul, a îmbunătățit supraviețuirea fără progresia bolii la pacienții cu limfom folicular, în timp ce administrarea acestui medicament pe o perioadă mai scurtă de timp, a determinat obținerea unui beneficiu inferior. Beneficiu inferior terapiei de consolidare cu rituximab timp de 2 ani a fost obținut cu radioimunoterapia aplicată postchimioterapie.

Strategii terapeutice recomandate în afara studiilor clinice

Povară tumorală joasă

Stadiul I/II

- **terapie de primă linie:** radioterapie 24 Gy; în cazuri selecționate: supraveghere atentă sau monoterapia cu rituximab
- **recidivă/progresia bolii:** supraveghere atentă sau monoterapia cu rituximab sau în cazuri selecționate radioterapie paliativă
- **recidivă tardivă/progresia tardivă a bolii:** supraveghere atentă sau monoterapia cu rituximab sau în cazuri selecționate radioterapie paliativă

Stadiul III/IV

- **terapie de primă linie:** supraveghere atentă și în cazuri selecționate monoterapia cu rituximab
- **recidivă/progresia bolii:** supraveghere atentă sau chimioimunoterapie sau în cazuri selecționate monoterapia cu rituximab
- **recidivă tardivă/progresia tardivă a bolii:** supraveghere atentă sau monoterapia cu rituximab sau chimioimunoterapie sau idelalisib





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

Povară tumorală înaltă

Stadiul III/IV (<65 de ani)

- **terapie de primă linie:**

- ✓ chimioimunoterapie (de exemplu: R-CHOP, R-CVP, BR)
- ✓ în cazuri selecționate: monoterapie cu rituximab
- ✓ în cazul răspunsului complet sau parțial: terapie de întreținere cu rituximab (doză unică la fiecare 2 luni până la 2 ani)

- **recidivă/progresia bolii:**

- ❖ *în funcție de regimul terapeutic administrat de primă intenție și de durata remisiei:*

- ✓ chimioimunoterapie + terapie de întreținere cu rituximab (la fiecare 3 luni până la 2 ani)
- ✓ radioimunoterapie
- ✓ pentru recăderile precoce se poate lua în considerare terapia de consolidare cu doze mari cu transplant autolog de celule stem

- **recidivă tardivă/progresia tardivă a bolii:**

- ❖ *în funcție de regimul terapeutic administrat anterior și de durata remisiei:*

- ✓ chimioimunoterapie
- ✓ terapie de întreținere cu rituximab (dacă nu a fost administrat)
- ✓ pentru recăderile precoce se poate lua în considerare terapia de consolidare cu doze mari cu transplant autolog de celule stem
- ✓ radioimunoterapie
- ✓ monoterapia cu rituximab
- ✓ idelalisib
- ✓ pentru cazurile selecționate se ia în considerare transplantul alogenic

Stadiul III/IV (>65 de ani)

- ✓ chimioimunoterapie (de exemplu: R-CHOP, R-CVP, BR) sau cure scurte de chimioimunoterapie
- ✓ în cazuri selecționate: asocierea rituximab-clorambucil, monoterapia cu rituximab
- ✓ în cazul răspunsului complet sau parțial: terapie de întreținere cu rituximab (doză unică la fiecare 2 luni până la 2 ani)

- **recidivă/progresia bolii:**

- ❖ *în funcție de regimul terapeutic administrat de primă intenție și de durata remisiei:*

- ✓ chimioimunoterapie (de exemplu: R-CHOP, R-CVP, BR) +/- terapie de întreținere cu rituximab (la fiecare 3 luni până la 2 ani)





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

-
- ✓ radioimunoterapie
 - **recidivă tardivă/progresia tardivă a bolii:**
 - ❖ *în funcție de regimul terapeutic administrat anterior și de durata remisiei:*
 - ✓ chimioimunoterapie +/- terapie de întreținere cu rituximab (dacă nu a fost administrat)
 - ✓ radioimunoterapia sau monoterapia cu rituximab (dacă nu a fost administrat)
 - ✓ idelalisib.

Conform ghidului pentru diagnostic, tratament și monitorizare a limfomului difuz, extranodal, cu celule B și a limfomului cu celule B mediastinal primar, publicat în 2016 de către Societatea Europeană de Oncologie, următoarele scheme terapeutice sunt considerate terapii standard pentru [3]:

- ❖ limfomul cu celule B mediastinal, primar:
 - asocierea dintre rituximab și regimul CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon)
 - VACOP-B (etoposidă, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, prednisolon, bleomicină)
 - MACOP-B (metotrexat, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, prednisolon, bleomicină)
 - R-V/MACOP-B (metotrexat, doxorubicină, ciclofosamidă, vincristină, prednisolon, bleomicină)
 - R-CHOP
 - DA-EPOCH-R (etoposidă, prednison, vincristină, ciclofosamidă, doxorubicină și rituximab)
- ❖ limfomul testicular primar:
 - regimul R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon)
- ❖ limfomul mamar primar:
 - regimul R-CHOP
- ❖ limfomul osos primar:
 - rituximab asociat regimului chimioterapic pe bază de antracicline.

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

Conform ghidului pentru diagnostic, tratament și monitorizare a limfomului folicular nou diagnosticat și recidivat, publicat în 2016 de către Societatea Europeană de Oncologie, limfoamele foliculare reprezintă al doilea subtip ca frecvență al afecțiunilor maligne ale ganglionilor limfatici din Europa Occidentală. Incidența





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

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 [2].

Majoritatea pacienților (>80%) se află la momentul diagnosticului într-o fază avansată a bolii. În general evoluția bolii este indolentă, vârsta medie a diagnosticului este de 60 de ani, iar ratele medii de supraviețuire raportate au fost de 8-10 ani, de la diagnostic [4].

Conform datelor din studiile clinice efectuate supraviețuirea globală la 4 ani a pacienților cu limfomul folicular care au primit diferite regimuri chimioterapice a fost de peste 80%.

În tabelul de mai jos sunt ilustrate rezultatele provenite din diferite studii clinice în care s-au administrat mai multe regimuri chimioterapice ca terapii de linia I:

Tabel 1: Chimioimunoterapia combinată în limfomul folicular (linia întâi)

Studiul	Nr. total de pacienți	Urmărire mediană	Răspuns total	Timp până la eșecul tratamentului (luni)	Supraviețuire globală
Marcus 2008 [5] R-CVP	159	53 de luni	81% (p < 0,0001)	27 (p < 0,0001)	83% (4 ani) (p = 0,029)
Hiddemann 2005 [6] RCHOP	223	58 de luni	96%	NR (p < 0,001)	90% (2 ani) (p = 0,0493)
Herold 2007 [7] R-MCP	105	48 de luni	92% (p = 0,0009)	NR (p < 0,0001)	87% (4 ani) (p = 0,0096)
Bachy et al. [8] R-CHVP-IFN	175	99 de luni	81% (p = 0,035)	66 (p < 0,0004)	79% (8 ani) (p = 0,076)
Rummel et al. [9] BR	139	34 de luni	93%	NR	84% (4 ani)
Federico et al. [10]		34 de luni			95% (3 ani)
R-CVP	178		88%	46% (3 ani)	
R-CHOP	178		93%	62% (3 ani)	
R-FM	178		91%	59% (3 ani)	
+ R întreținere					
Vitolo et al. [11] 4× R-FND + 4× R ± R întreținere	234	42 de luni	86%	NR	89% (3 ani)

p- nivelurile de semnificație în comparație cu chimioterapia fără imunoterapie; NR- nu a fost atins; R-CVP, cyclophosphamidă, vincristină și prednisolon; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon; R-MCP: mitoxantronă, clorambucil, prednison; R-CHVP-IFN, rituximab, cyclophosphamidă, doxorubicină, etoposidă, prednison,interferon; BR, bendamustine–rituximab; R-FM, rituximab, fludarabină and mitoxantronă; R-FND, cyclophosphamidă, vincristină and prednisolon

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.



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

3. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că medicamentul cu DCI Rituximabum 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 38 și trecerea DCI Rituximabum de la (****) la (**).

Bibliografie:

1. Rezumatul caracteristicilor produsului Mabthera 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și Mabthera 500 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
2. M. Dreyling, Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v83–v90, 2016, https://annonc.oxfordjournals.org/content/27/suppl_5/v83.full.pdf+html
3. U. Vitolo, Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v91–v102, 2016, https://annonc.oxfordjournals.org/content/27/suppl_5/v91.full.pdf
4. MabThera-H-C-259-II-44 : EPAR - Assessment Report - Variation,, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500025823.pdf
5. Marcus R, Imrie K, Solal-Céligny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4579–4586
6. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725–3732
7. Herold M, Haas A, Srock S et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1986–1992
8. Bachy E, Houot R, Morschhauser F et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica* 2013; 98: 1107–1114
9. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantlecell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203–1210



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

10. Federico M, Luminari S, Dondi A et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol 2013; 31: 1506–1513

11. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol 2013; 31: 3351–3359

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

