



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: TEMOZOLOMIDUM

INDICAȚII:

TRATAMENTUL

- PACIENȚILOR ADULȚI CU GLIOBLASTOM MULTIFORM NOU DIAGNOSTICAT, ÎN ASOCIERE CU RADIOTERAPIE ȘI ULTERIOR CA MONOTERAPIE
- COPIILOR ÎNCEPÂND DE LA VÂRSTA DE 3 ANI, ADOLESCENȚILOR ȘI PACIENȚILOR ADULȚI CU GLIOAME MALIGNĂ, CUM AR FI GLIOBLASTOMUL MULTIFORM SAU ASTROCITOMUL ANAPLAZIC, RECIDIVANTE SAU PROGRESIVE DUPĂ TERAPIA STANDARD

SOLICITARE:

Eliminarea adnotării cu 2 **



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 Indicația terapeutică

Tratamentul [1,2]:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie
- copiilor începând de la vârsta de trei ani, adolescenților și pacienților adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

1.2 Cod ATC: L01AX03

1.3. Sublista și procentul de compensare: Sublista C secțiunea C2 PNS 3- Programul Național de Oncologie compensare 100% din prețul de referință, poziția 8

1.4. Denumire comercială (DC), Deținător al Autorizației de Punere pe Piață (DAPP), forma farmaceutică și concentrația medicamentului, Prețul cu amănuntul maximal cu TVA/Unitatea terapeutică, conform CaNaMed ediția aprilie 2016.

Medicamente Inovative

Denumire comercială	Formă farmaceutică	Concentrație	DAPP	Condiționare	Preț cu amănuntul maximal cu TVA	Preț/UT
TEMODAL 100mg	CAPS.	100mg	MERCK SHARP & DOHME LTD-MAREA BRITANIE	Cutie x 5 capsule ambalate individual în plicuri	349.78	69.96
TEMODAL 140mg	CAPS.	140mg	MERCK SHARP & DOHME LTD-MAREA BRITANIE	Cutie x 5 capsule ambalate individual în plicuri	675.92	135.18
TEMODAL 180mg	CAPS.	180mg	MERCK SHARP & DOHME LTD - MAREA BRITANIE	Cutie x 5 capsule ambalate individual in plicuri	840.25	168.05
TEMODAL 2.5mg/ml	PULB. PT. SOL. PERF.	2.5mg/ml	MERCK SHARP & DOHME LTD-MAREA BRITANIE	Cutie x 1 flacon pulbere pentru solutie perfuzabila	695.17	695.17
TEMODAL 20mg	CAPS.	20mg	MERCK SHARP & DOHME LTD - MAREA BRITANIE	Cutie x 5 capsule ambalate individual in plicuri	76.12	15.22



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 generice

Denumire comercială	Formă farmaceutică	Concentrație	DAPP	Condiționare	Preț cu amănuntul maximal cu TVA	Preț/UT
BLASTOMAT 100mg	CAPS.	100mg	ALVOGEN IPCO SARL-LUXEMBOURG	Cutie x 1 flacon PEID x 5 capsule	227.36	45.47
BLASTOMAT 20mg	CAPS.	20mg	ALVOGEN IPCO SARL-LUXEMBOURG	Cutie x 1 flacon PEID x 5 capsule	52.10	10.42
BLASTOMAT 250mg	CAPS.	250mg	ALVOGEN IPCO SARL-LUXEMBOURG	Cutie x 1 flacon PEID x 5 capsule	1387.03	277.41
BRASTORYN 100mg	CAPS.	100mg	NEOLA PHARMA SRL -ROMANIA	Cutie x 1 flacon PEID prevazut cu sistem de inchidere securizat pentru copii din PP si desicant x 5 capsule	227.36	45.47
BRASTORYN 100mg	CAPS.	100mg	NEOLA PHARMA SRL -ROMANIA	Cutie x 5 plicuri din hartie cu strat liniar de polietilena cu densitate scazuta (statul exterior) si Al-copolimer etilena-acid acrilic (stratul interior) x 1 capsula	227.36	45.47
BRASTORYN 140mg	CAPS.	140mg	NEOLA PHARMA SRL-ROMANIA	Cutie x 1 flacon PEID prevazut cu sistem de inchidere securizat pentru copii din PP si desicant, x 5 capsule	464.14	92.82
BRASTORYN 140mg	CAPS.	140mg	NEOLA PHARMA SRL-ROMANIA	Cutie x 5 plicuri din hartie cu un strat liniar de polietilena cu densitate scazuta (stratul exterior) si Al-copolimer etilena-acid acrilic (stratul interior) x 1 capsula	464.14	92.82
BRASTORYN 20mg	CAPS.	20mg	NEOLA PHARMA SRL-ROMANIA	Cutie x 1 flacon PEID prevazut cu sistem de inchidere securizat pentru copii din PP si desicant x 5 capsule	52.10	10.42
BRASTORYN 20mg	CAPS.	20mg	NEOLA PHARMA SRL -ROMANIA	Cutie x 5 plicuri din hartie cu un strat liniar de polietilena cu densitate scazuta (statul exterior) si Al-copolimer etilena-acid acrilic (stratul interior) x 1 capsula	52.10	10.42
BRASTORYN 250mg	CAPS.	250mg	NEOLA PHARMA SRL -ROMANIA	Cutie x 1 flacon PEID prevazut cu sistem de inchidere securizat pentru copii din PP si desicant x 5 capsule	1798.34	359.67
BRASTORYN 250mg	CAPS.	250mg	NEOLA PHARMA SRL-ROMANIA	Cutie x 5 plicuri din hartie cu un strat liniar de polietilena cu	1798.34	359.67



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

				densitate scazuta (statul exterior) si Al-copolimer etilena-acid acrilic (stratul interior) x 1 capsula		
NOGRONIO0mg	CAPS.	100mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC-UNGARIA	Cutie x 1 flacon PEID x 5 capsule	227.36	45.47
NOGRON 140mg	CAPS.	140mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC - UNGARIA	Cutie x 1 flacon PEID x 5 capsula	464.14	92.82
NOGRON 180mg	CAPS.	180mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC - UNGARIA	Cutie x 1 flacon PEID x 5 capsule	570.96	114.19
NOGRON 20mg	CAPS.	20mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC-UNGARIA	Cutie x 1 flacon PEID x 5 capsule	52.10	10.42
TEMOZOLOMIDA GLENMARK 100mg	CAPS.	100mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS SRO - REPUBLICA CEHA	Cutie x 1 flacon din PEID x 5 capsule	227.36	45.47
TEMOZOLOMIDA GLENMARK 20mg	CAPS.	20mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS SRO-REPUBLICA CEHA	Cutie x 1 flacon din PEID x 5 capsule	52.10	10.42
TEMOZOLOMIDA GLENMARK 250mg	CAPS.	250mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS SRO - REPUBLICA CEHA	Cutie x 1 flacon din PEID x 5 capsule	1387.03	277.41
TEMOZOLOMIDA HF100mg	CAPS.	100mg	STADA HEMOFARM SRL-ROMANIA	Cutie x 1 flacon din sticla bruna, cu capac PP x 5 capsule	227.36	45.47
TEMOZOLOMIDA HF 140mg	CAPS.	140mg	STADA HEMOFARM SRL - ROMANIA	Cutie x 1 flacon din sticla bruna, cu capac PP x 5 capsule	464.14	92.82
TEMOZOLOMIDA HF 180mg	CAPS.	180mg	STADA HEMOFARM SRL - ROMANIA	Cutie x 1 flacon din sticla bruna, cu capac PP x 5 capsule	570.96	114.19
TEMOZOLOMIDA HF 20mg	CAPS.	20mg	STADA HEMOFARM SRL - ROMANIA	Cutie x 1 flacon din sticla bruna x 5 capsule	52.10	10.42
TEMOZOLOMIDA HF 250mg	CAPS.	250mg	STADA HEMOFARM SRL - ROMANIA	Cutie x 1 flacon din sticla bruna, cu capac PP x 5 capsule	1498.17	299.63
TEMOZOLOMIDE TEVA 100mg	CAPS.	100mg	TEVA PHARMA BV - OLANDA	Cutie x 1 flacon din sticla bruna x 5 capsule	227.36	45.47
TEMOZOLOMIDE TEVA 20mg	CAPS.	20mg	TEVA PHARMA BV - OLANDA	Cutie x 1 flacon din sticla bruna x 5 capsule	52.10	10.42
TEMOZOLOMIDE TEVA 250mg	CAPS.	250mg	TEVA PHARMA BV - OLANDA	Cutie x 1 flacon din sticla bruna x 5 capsule	1099.89	219.98



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

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

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

- 2.1. Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- 2.2. Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată);
- 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;
- 2.4. 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;

Clasificarea tumorilor după criteriul OMS, celula de origine (astrocit sau oligodendrocit) propune 4 categorii [3]:

- I -tumori care apar în special la copii și vor deveni maligne,
- II (sau grad redus) gliome care prezintă crește lentă dar se vor transforma în forme maligne,
- III - astrocitom anaplastic, oligoastrocitom și oligodendrogliom,
- IV – glioblastom.

Radioterapia s-a dovedit superioară comparativ cu cel mai bun tratament de susținere la pacienții cu vârsta > 70 ani, conform datelor obținute în urma unui studiu randomizat de fază III (nivel de evidență II, grad de recomandare B). Chimioterapia exclusivă cu temozolomidă și-a dovedit eficiența în două studii clinice randomizate, pentru pacienții adulți care prezintă un promotor genic metilat (nivel de evidență II, grad de recomandare A).

În glioblastom chimioterapia cu temozolomidă în asociere cu radioterapia a determinat o îmbunătățire semnificativă a mediei supraviețuirii pentru 2 și 5 ani reprezintă standardul terapeutic pentru majoritatea pacienților (nivel de evidență I, grad de recomandare A).

Tumorile grad III (conform clasificării OMS) prezintă un prognostic mai bun comparativ cu glioblastomul. Tratamentul standard este radioterapia până la 60 Gy după intervenția chirurgicală. Nu a fost demonstrată superioritatea temozolomidei comparativ cu PCV (procarabină+lomustină+vincristină) – nivel de evidență II, grad de recomandare B. Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (CI 95% pentru RR=1,33





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

- 1,91) cu un log-rank $p < 0,0001$ în favoarea brațului cu temozolamidă. Probabilitatea de supraviețuire 2 ani sau mai mult (26% vs 10%) este mai mare pentru brațul radioterapie+temozolamidă.

În gliomul difuz chimioterapia cu temozolomidă prezintă o supraviețuire fără progresia bolii similară cu cea post-radioterapie. Durata, în gliomul malign recurent sau progresiv, până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 puncte) a fost favorabilă la administrarea temozolamidei, comparativ cu procarbazona. Timpii medii până la progresie au variat între 0,7 - 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru temozolamidă față de procarbazonă.

Terapia combinată cu temozolomidă și radioterapie este standardul de îngrijire în glioblastom iar în oligodendrogliom se recomandă radioterapia asociată cu chimioterapia adjuvantă.

Eficacitatea temozolamidei administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom de trunchi cerebral recurent sau astrocitom de grad înalt recurent, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile.

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

Incidența tumorilor cerebrale variază între 1 până la 10 cazuri/100 000 dintre care gliomurile maligne primare reprezintă peste 60%. Incidența gliomurilor maligne este 5/100.000 pentru persoane sub 30 de ani și prezintă un maxim de 20 de cazuri/100.000 pentru cei cu vârsta de 75 de ani. Sub un tratament standard multimodal, supraviețuirea medie a pacienților diagnosticați cu gliom este în medie 1-2 ani (de la data diagnosticului inițial).

Valorile mediane ale supraviețuirii în funcție de tipul tumorii sunt următoarele:

- grad II – astrocitom -7-10 ani,
 - oligodendrogliom – peste 10-15 ani,
- grad III – astrocitom anaplastic – 3,5 ani,
 - oligodendrogliom anaplastic – peste 10 ani,
- grad IV – glioblastom – 15 luni, supraviețuirea pe 2 ani 27%,
- MGMT (metilguanină metiltransferază) – metilat – 23 luni, supraviețuire timp de 2 ani 49%,
 - demetilat – 13 luni, supraviețuirea timp de 2 ani 12%.

Rezultatele studiilor clinice cu temozolomidă au fost considerate semnificative în ceea ce privește supraviețuirea și supraviețuirea fără progresia bolii comparativ cu radioterapia.

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 este 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

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

Nu este cazul.

3. COSTUL TERAPIEI

Calculul anual al terapiei se va face pe baza denumirii comerciale care prezintă cel mai mic preț atât în cazul medicamentelor inovative cât și pentru generice.

Temodal – medicament inovativ

Conform RCP, pentru adulții cu glioblastom multiform nou diagnosticat, Temodal se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmat de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie). Faza concomitentă TMZ se administrează oral, 75 mg/m², zilnic, timp de 42 zile concomitent cu radioterapia focală.

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează pentru încă 6 cicluri de tratament în monoterapie. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m² pe zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza se crește la 200 mg/m² dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) ≥ 1,5 x 10⁹ /l și număr de trombocite ≥ 100 x 10⁹ /l. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m² pe zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor, cu excepția situațiilor în care apare toxicitate.

Doza zilnică necesară pentru un adult, în faza concomitentă, este de 135 mg (75mg x 1,8m²), respectiv o capsulă de 140 mg (135,18 lei), în ciclul 1 este de 270 mg (150 mg x 1,8m²), respectiv două capsule de 140 mg (270,36 lei), iar începând cu ciclul 2 este 360 mg (200mg x 1,8m²), respectiv 2 capsule de 180 mg (336,10 lei)

Costul terapiei TMZ+RT timp de 42 zile este 5677,56 lei (135,18 x 42 zile).

Costul monoterapiei (6 cicluri): 1351,8 RON [270 mg/zi (135,18 lei x 2) x 5 zile] + 8402,5 lei {[360 mg/zi (168,05 x 2) x 5 zile] x 5 cicluri} = 9754,3 lei

Costul total al terapiei este 15431,86 RON (5677,56 RON + 9754,3 lei).

Conform RCP, pentru pacienții adulți și copii cu vârsta mai mare de 3 ani cu gliome maligne recurente sau progresive se administrează un ciclu de tratament cu o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului, urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului (total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin



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

chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m^2 , o dată pe zi, și este crescută la 200 mg/m^2 pe zi în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică

Costul unui ciclu de tratament (28 de zile) cu doza zilnică de 200 mg/m^2 : 1680,5 lei/ciclu ($168,05 \times 2 \times 5$ zile).

Costul pentru două cicluri de tratament (28 de zile + 28 de zile) cu doză zilnică de 150 mg/m^2 , respectiv 200 mg/m^2 : 3032,30 lei [$(135,18 \times 2 \times 5 \text{ zile}) + (168,05 \times 2 \times 5 \text{ zile})$].

Medicamente generice (a se vedea punctul 1.4.)

- 140 mg – 92,82 lei/cps
- 180 mg – 114,19 lei/cps

Costul total al terapiei în glioblastom multiform nou diagnosticat: 10.536,14 lei {3898,44 ($92,82 \text{ lei} \times 42 \text{ zile}$) + 928,20 lei ($92,82 \text{ lei} \times 2/\text{zi} \times 5 \text{ zile/ciclu}$) + 5709,50 lei [$(114,19 \text{ lei} \times 2/\text{zi} \times 5 \text{ zile/ciclu}) \times 5 \text{ cicluri}$]}

Costul pentru administrarea tratamentului în gliom malign recurent sau progresiv:

Pentru un ciclu de tratament (28 de zile) cu doza zilnică de 200 mg/m^2 : 1141,9 lei ($114,19 \times 2 \times 5$).

Pentru două cicluri de tratament (28 de zile + 28 de zile) cu doză zilnică de 150 mg/m^2 , respectiv 200 mg/m^2 : 2070,10 lei [$(92,82 \times 2 \times 5 \text{ zile}) + (114,19 \times 2 \times 5 \text{ zile})$].

4. CONCLUZII

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

5. 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 8 și eliminarea notării cu (**) a DCI Temozolomidum.

6. Referințe Bibliografice

1. RCP Temodal capsule, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf,
2. OMS/CNAS nr. 1301/500 din 11 iulie 2008, *Partea I pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista care cuprinde denumirile comune*



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

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 în vigoare, M.Of. Partea I 16.11.2015,

3. Stupp R., *High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii93–iii101, 2014,
4. EMA-EPAR Temodal, *Scientific Discussion*, 2005.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

