

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
2017-06-20 13:57

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2017-06-20 Nr. *VAB/AR-1400*
I 2017-02-02 Nr. (1.2.10.3-25)10-980

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO ŠARŠUS VAISTINIO PREPARATO TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

GAZYVARO (obinutuzumabas), 1000 mg/40ml, koncentratas infuziniam tirpalui

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL).

Gazyvaro derinant su chlorambuciliu skirtas gydyti lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergančius suaugusius pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kurie serga gretutinėmis ligomis, dėl kurių netinka gydymas visa fludarabino doze.

- Folikulinė limfoma (FL).

Gazyvaro derinant su bendamustinu, vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą Gazyvaro, skirtas gydyti folikuline limfoma (FL) sergančius pacientus, kuriems nepasireiškė atsakas arba kuriems liga progresavo gydant rituksimabu ar chemoterapija, kurios sudėtyje buvo rituksimabo, arba per 6 mėnesius nuo pastarojo gydymo pabaigos.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Folikulinė ne Hodžkino (non-Hodgkin) limfoma (TLK-10-AM kodas C82).

1.4. Siūlomi apribojimai: pagal registruotas indikacijas. Kai nepasireiškė atsakas arba liga progresavo skiriant gydymą rituksimabu ar chemoterapija, kurios sudėtyje buvo rituksimabo, arba per 6 mėnesius nuo pastarojo gydymo pabaigos.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: priešvėžiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC15.

Veikimo mechanizmas

Obinutuzumabas yra rekombinantinis monokloninis humanizuotas biologinės inžinerijos būdu glikozilintas II tipo prieš CD20 antigeną nukreiptas IgG1 izotipo antikūnas. Jis specifiskai jungiasi prie ekstraląstelinės CD20 transmembraninio antigeno kilpos. Šį antigeną išreiškiamas ant nepiktybinių ir piktybinių pre-B ir subrendusių B limfocitų paviršiaus, tačiau jo nebūna ant kraujodaros kamieninių ląstelių, pro-B ląstelių, normalių plazminių ląstelių ir kitų normalaus audinio ląstelių paviršiaus. Glikozilinto obinutuzumabo Fc domeno afinitetas imuninėms efektorinių ląstelių (pvz., natūraliųjų kilerių [NK] ląstelių, makrofagų ir monocitų) FcγRIII receptoriams didesnis lyginant su neglikozilintais (*wild-type*) antikūnais.

Obinutuzumabas sutelkia FcγRIII turinčias imunines efektorines ląsteles ir tokiu būdu sukelia tiesioginę ląstelių žūtį bei skatina nuo antikūnų priklausomą toksinį poveikį ląstelėms (angl., *antibody dependent cellular cytotoxicity – ADCC*) ir nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę (angl., *antibody dependent cellular phagocytosis – ADCP*). Obinutuzumabas skatina nedidelio laipsnio nuo komplemento priklausomą toksinį poveikį ląstelėms (angl., *complement dependent cytotoxicity – CDC*). Lyginant su I tipo antikūnais bei skiriant ekvivalentiškas dozes, II tipo antikūnui obinutuzumabui būdinga stipresnė tiesioginės ląstelių žūties indukcija ir kartu mažesnis CDC.

Dozavimas: Folikuline limfoma sergantiems pacientams pirmojo 28 dienų gydymo ciklo 1, 8 ir 15 dienomis skiriama 1000 mg obinutuzumabo dozė. Likusių penkių ciklų metu tik pirmą dieną pacientams sulašinama 1000 mg vaisto.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

| Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus | Balai |
|--|-------|
| Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą) | 2 □ |
| Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo) | 3 □ |
| Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami | 4 ■ |
| Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais | 5 □ |
| Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti | 5 □ |

2.3.

Obinutuzumabas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu FL gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Folikulinė limfoma yra dažniausia indolentinė, neagresyvos eigos ne Hodžkino limfoma (NHL), sudaranti 20-35% visų NHL. Folikulinei limfomai būdinga relapsuojanti ir remituojanti eiga, daugiausiai palicčia limfmazgius ir kaulų čiulpus. FL laikoma neišgydoma liga, bet naujos terapinės galimybės pagerino ligos valdymą ir klinikines išėtis. Pradinis terapijos pasirinkimas priklauso nuo klinikinių rizikos faktorių, simptomų ir prognozės, ligos stadijos, simptomų, prognostinio indekso, komorbidiškumo. Pacientams su I-II stadijos liga gali būti taikoma radioterapija, o kai kuriems

pacientams taikoma stebėjimo ir laukimo taktika arba rituksimabo monoterapija. Pacientams su didele ligos mase turi būti taikoma sisteminė terapija, kaip III-IV stadijų atveju. Pacientams su pažengusia III-IV stadijos liga gydymas pradamas esant simptomams, įskaitant B simptomus, kraujodaros pažeidimus, masyvią (angl. *bulky*) ligą, gyvybiškai svarbių organų kompresiją, ascitą, pleuros efuziją ir greitą limfomos progresavimą.

Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad rituksimabas su standartinė chemoterapija pagerina bendrą atsaką, išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP), bendrąjį išgyvenamumą (BI). Jei rituksimabas, pridėtas prie chemoterapijos teikia aiškią terapinę naudą, tai optimalus chemoterapijos režimas nėra nustatytas. Siekiant pilno atsako ir ilgo IBLP, turėtų būti skiriamas rituksimabas su CHOP ar bendamustinu. Schemų su purino analogais (FC ar FM) pilno kurso nerekomenduojama dėl didelio hematologinio toksiškumo, bet trumpas chemoimunoterapijos kursas su pilnu rituksimabo kursu yra tinkama alternatyva vyresniems pacientams, nes gaunamas geras efektyvumas su nedideliu toksiškumu. Jei yra agresyvios limfomos požymių, turėtų būti skiriamas gydymas antraciklinais (R-CHOP). Antikūnų monoterapija (rituksimabu) ar chlorambucilis su rituksimabu yra terapinė alternatyva mažos rizikos pacientams arba kai įprastinė chemoterapija yra kontraindikuotina.

Alkilinantis vaistas bendamustinas yra vienas iš chemoterapijos pasirinkimų pirmos eilės FL gydymui. Lyginant BR ir R-CHOP stebėtas reikšmingai dažnesnis pilnas atsakas, didesnis IBLP ir geresnės saugumo charakteristikos skiriant gydymą BR. Pasiekus atsaką skiriamas 2 metų trukmės palaikomasis gydymas rituksimabu prailginantis IBLP, nes trumpesnis gydymo laikotarpis duoda mažesnę naudą.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- Sehn LH et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(8):1081-93. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
- Cheson BD et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. *Ann Hematol.* 2017; 96(2):253-259.

| Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data | Jadad kriterijai | | | | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------|---|-----------|
| | Ar tyrimas randomizuotas?* | Aprašytas randomizacijos metodas | | Ar tyrimas dvigubai aklas?* | Aprašytas dvigubo aklumo metodas | | Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?* | Balų suma |
| | | Tinkamas* | Netinkamas** | | Tinkamas* | Netinkamas** | | |
| GADOLIN | 1 | | | 0 | | | 1 | 2 |

* Atsakymas taip vertinamas: 1 balu, ne – 0 balu.

** Atsakymas taip vertinamas: 1 balu, ne – 0 balu.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

III fazės, atvirojo, daugiacentrio, atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (GAO4753g (GADOLIN)) metu buvo tiriama 396 pacientai, kurie sirgo iNHL ir kuriems nebuvo nustatyta atsako ankstesnio gydymo metu arba kuriems liga progresavo per 6 mėnesius nuo paskutiniosios rituksimabo ar chemoterapijos, kurios sudėtyje buvo rituksimabo, dozės vartojimo (įskaitant rituksimabo monoterapiją, skirtą

indukciniam ar palaikomajam gydymui). Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta arba vien bendamustino (B) (n = 202), arba Gazyvaro ir bendamustino derinio (G+B) (n = 194); tiriamųjų preparatų buvo skirti 6 ciklai, kurių kiekvieno trukmė buvo 28 dienos. G+B vartojusiųjų grupės pacientams, kuriems nepasireiškė ligos progresavimas (t. y., pacientams, kuriems nustatytas visiškas atsakas (VA), dalinis atsakas (DA) arba stabili ligos eiga (SL)), indukcinio gydymo laikotarpio pabaigoje buvo paskirtas tęstinis palaikomasis gydymas Gazyvaro, skiriant kartą kas du mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo pasireiškimo (priklausomai nuo to, kuris atvejis pasireiškė pirmiau). Pacientai buvo stratifikuoti pagal gyvenamąjį regioną, iNHL potipį (folikulinis ar ne folikulinis), atsparumo rituksimabui tipą (atsparumas anksčiau skirtai rituksimabo monoterapijai ar atsparumas rituksimabo ir chemoterapijos deriniui) bei anksčiau skirtų gydymo schemų skaičių (≤ 2 , lyginant su > 2).

Gazyvaro buvo skiriama intraveninės infuzijos būdu, iš viso skiriant po 1 000 mg dozę 1-ojo ciklo 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis, 2-6-ojo ciklą 1-osiomis dienomis, o pacientams, kuriems nenustatyta ligos progresavimo, skiriant minėtą dozę kartą kas du mėnesius dvejus metus arba iki ligos progresavimo (priklausomai nuo to, kuris atvejis pasireiškė pirmiau). Bendamustino buvo leidžiama į veną visų gydymo ciklų (1-6-ojo ciklą) 1-ąją ir 2-ąją dienomis, skiriant po 90 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę per parą (jei skirta kartu su Gazyvaro) arba po 120 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę per parą (jei skirta vien šio preparato).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo nepriklausomo komiteto įvertintas išgyvenamumas be ligos progresijos. Antrinės vertinamosios baigtys buvo tyrėjų įvertintas išgyvenamumas be ligos progresijos, bendrasis išgyvenamumas, bendras atsakas ir kt.

Daugeliui tyrime dalyvavusių pacientų buvo nustatyta folikulinė limfoma (FL) (81,1 %). Folikuline limfoma sirgusiųjų populiacijoje nustatyti veiksmingumo rezultatai pateikiami lentelėje. 11,6 % pacientų nustatyta ribinės (marginalinės) zonos limfoma (MZL), o 7,1 % pacientų – smulkių limfocitų limfoma (SLL).

1 lentelė. GADOLIN tyrimo veiksmingumo rezultatų FL sergantiems pacientams santrauka

| | Bendamustinas N=166 | Gazyvaro + Bendamustinas, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą Gazyvaro N=155 |
|---|--|--|
| | Stebėjimo laikotarpio mediana: 20 mėnesių | Stebėjimo laikotarpio mediana: 22 mėnesiai |
| Pagrindinė vertinamoji baigtis FL populiacijoje | | |
| Nepriklausomo komiteto įvertintas IBLP (IBLP-NK) | | |
| Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%) | 90 (54,2 %) | 54 (34,8 %) |
| IBLP trukmės mediana (mėnesiais) (95 % PI) | 13,8 (11,4, 16,2) | NR (22,5,-) |
| Rizikos santykis (95% PI) | 0,48 (0,34, 0,68) | |
| p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*) | <0,0001 | |
| Antrinės vertinamosios baigtys | | |
| Tyrėjo įvertintas IBLP (IBLP-TYR) | | |
| Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%) | 102 (61,4 %) | 62 (40,0 %) |
| IBLP trukmės mediana (mėnesiais) (95 % PI) | 13,7 (11,0, 15,5) | 29,2 (17,5,-) |
| Rizikos santykis (95% PI) | 0,48 (0,35, 0,67) | |
| p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*) | <0,0001 | |

| | Bendamustinas N=166 | Gazyvaro + Bendamustinas, vėliau skiriant palaikomąjį gydymą Gazyvaro N=155 |
|--|--|--|
| | Stebėjimo laikotarpio mediana: 20 mėnesių | Stebėjimo laikotarpio mediana: 22 mėnesiai |
| Geriausias bendrasis atsakas (GBA) (NK vertinimu)[†] | | |
| Į analizę (trauktų pacientų skaičius) | 161 | 153 |
| Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, dalis (%) (VA/DA) | 124 (77,0 %) | 122 (79,7 %) |
| Atsako dažnio skirtumas (95 % PI) | 2,72 (-6,74, 12,18) | |
| p reikšmė (Cochran-Mantel-Haenszel testas) | 0,6142 | |
| Pacientų, kuriems pasireiškė visiškas atsakas, dalis (%) | 31 (19,3 %) | 24 (15,7 %) |
| Pacientų, kuriems pasireiškė dalinis atsakas, dalis (%) | 93 (57,8 %) | 98 (64,1 %) |
| Pacientų, kuriems nustatyta stabili ligos eiga, dalis (%) | 18 (11,2 %) | 13 (8,5 %) |
| Atsako trukmė (AT) (tyrėjo vertinimu) | | |
| Į analizę (trauktų pacientų skaičius) | 127 | 122 |
| Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%) | 74 (58,3 %) | 36 (29,5 %) |
| Atsako trukmės mediana (mėn.) (95 % PI) | 11,9 (8,8, 13,6) | NR (25,4,-) |
| Rizikos santykis (95 % PI) | 0,36 (0,24, 0,54) | |
| Bendrasis išgyvenamumas (dar negalutiniai duomenys) | | |
| Pacientų, kuriems pasireiškė reiškinys, skaičius (%) | 36 (21,7 %) | 25 (16,1 %) |
| Laiko iki reiškinio pasireiškimo mediana (mėnesiai) | NP | NP |
| Rizikos santykis (95 % PI) | 0,71 (0,43, 1,19) | |
| p reikšmė (Log-Rank testas, stratifikuotas*) | 0,1976 | |

NK – nepriklausomas komitetas; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

NP – nepasiektas.

*Stratifikavimo veiksniai analizei buvo atsparumo tipas (rituksimabo monoterapijai, lyginant su rituksimabui + chemoterapijai) ir anksčiau skirtas gydymas (≤ 2 schemas, lyginant su ≥ 2 schemomis). Folikulinis potipis, lyginant su ne folikulinio potipiu šiame tyrime taip pat buvo stratifikavimo veiksnys, tačiau tai netaikytina analizuojant folikuline limfoma sergusių pacientų pogrupį.

‡ Geriausias atsakas per 12 mėnesių nuo gydymo pradžios.

Ne FL sergusiųjų populiacijoje Nepriklausomo komiteto įvertinto IBLP rizikos santykis buvo 0,94 [95 % PI: 0,49, 1,90].

Praėjus 8 mėnesiams nuo pirminės analizės datos buvo atlikta *post hoc* analizė. Folikuline limfoma sergančių pacientų stebėjimo trukmės mediana buvo 24,1 mėnesio, ir per šį laikotarpį mirė 48 pacientai (28,1 %) B grupėje ir 30 pacientų (18,3 %) G+B grupėje. Pastebėtas bendrojo išgyvenamumo (BI) rodiklio pagerėjimas G+B grupėje buvo pagrįstas atlikus šią *post hoc* analizę ir nustatčius BI stratifikuotą rizikos santykį, kuris buvo lygus 0,62 (95 % PI: 0,39, 0,98). Bendrojo išgyvenamumo (BI) mediana dar nebuvo nepasiektą nė vienoje grupėje. Atlikus *post hoc* analizę nustatyti IBLP rezultatai atitinka pirminės analizės duomenis ir rezultatų reikšmingumas išliko

nepakitęs, o saugumo savybių pobūdis taip pat atitinka pirminės analizės duomenis. Sergančiųjų FL pogrupo 2016 m. balandžio 1 d. analizė parodė, kad O+B grupėje mirė 24% (39/164), o B grupėje 37% (64/171) pacientų. Bendrojo išgyvenamumo mediana obinutuzumabo grupėje dar nenustatyta, o bendamustino grupėje – buvo 53,9 mėnesio; RS 0.58 (95% CI: 0.39 to 0.86), p=0.0061.

Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimas.

Vertinimas atliktas pagal FACT-Lym klausimyną. Klausimynas pildytas 1, 3 ir 5 ciklų 1-ą dieną, indukcinio gydymo pabaigoje, kas du mėnesius palaikomojo gydymo (stebėjimo) metu ir kas metai stebėjimo iki ligos progresavimo (ar mirties) metu. Tyrimas parodė, kad atskirų įvertinimų vidurkiai buvo panašūs tarp gydymo šakų, bet buvo geresnių įvertinimų tendencija G-B gydymo šakoje.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Į saugumo analizę įtraukti pacientai, gavę tiriamąjį gydymą. dauguma pacientų (≥98%) patyrė bent vieną NP tyrimo metu, 3-5 laipsnio NP buvo 132 (68%) iš 194 pacientų G-B grupėje ir 123 (62%) iš 198 pacientų B grupėje. Dažniausi ≥3 laipsnio NP buvo neutropenija (64 [33%] vs 52 [26%]), trombocitopenija (21 [11%] vs 32 [16%]), anemija (15 [8%] vs 20 [10%]) ir injekcijos vietos reakcijos (21 [11%] vs 11 [6%]).

Tyrimo metu palaikomojo gydymo laikotarpiu dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo kosulys (15 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (12 %), neutropenija (11 %), sinusitas (10 %), viduriavimas (8 %), su infuzija susijusios reakcijos (8 %), pykinimas (8 %), nuovargis (8 %), bronchitas (7 %), artralgija (7 %), karščiavimas (6 %), nazofaringitas (6 %) ir šlapimo takų infekcijos (6 %). Dažniausios 3-5-ojo laipsnių nepageidaujamos reakcijos buvo neutropenija (10 %) ir anemija, febrili neutropenija, trombocitopenija, sepsis, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos bei šlapimo takų infekcijos (visų po 1 %).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

| Vaistinio preparato terapinė nauda | Balai |
|--|---------------------------------------|
| Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui | 3 <input type="checkbox"/> |
| Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda | 6 <input type="checkbox"/> |
| Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pograpiui | 7 <input checked="" type="checkbox"/> |
| Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu | 8 <input type="checkbox"/> |
| Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pograpiui*** | 9 <input type="checkbox"/> |
| Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu | 10 <input type="checkbox"/> |

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pograpius – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 11 balų

Obinutuzumabas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu FL gydyti, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad obinutuzumabas, vartojamas kartu su bendamustinu, statistiškai patikimai pailgina laiką iki progresijos. 2016 m. balandžio 1 d. tyrimo rezultatai rodo, kad obinutuzumabo ir bendamustino grupėje bendrojo išgyvenamumo rizikos santykis buvo statistiškai patikimai geresnis negu vien bendamustino grupėje.

Obinutuzumabas, daliai folikuline limfoma sergančių pacientų, kuriems nepasireiškė atsakas arba kuriems liga progresavo gydant rituksimabu ar chemoterapija, kurios sudėtyje buvo rituksimabo, arba per 6 mėnesius nuo pastarojo gydymo pabaigos, suteikia papildomą terapinę naudą.

Viršinininko pavaduotojas,
laikiniai vykdančios viršinininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas