



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EPCORITAMABUM

INDICAȚIE: ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică

Data depunerii dosarului

22.11.2023

Numărul dosarului

36823

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: EPCORITAMABUM

1.2. DC: Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentrat pentru soluție injectabilă; Tepkinly 48 mg/0,8 ml soluție injectabilă;

1.3 Cod ATC: L01FX27

1.4 Data eliberării APP: 22 septembrie 2023

1.5. Deținătorul de APP: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germania

1.6. Tip DCI: DCI nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție injectabilă	Soluție injectabilă
Concentrație	5 mg/ml	60 mg/ml
Calea de administrare	subcutanată	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon conținând 4 mg/0,8 ml sol. inj.	Cutie cu 1 flacon conținând 48 mg/0,8 ml sol. inj.

1.8. Preț conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. 19817/19.12.2023 și nr. 19818/12.02.2024

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon conținând 4 mg/0,8 ml sol. inj.	Cutie cu 1 flacon conținând 48 mg/0,8 ml sol. inj.
Concentrație	5 mg/ml	60 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	3.106,25	36.495,53
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	3.106,25	36.495,53

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică:

Tepkinly este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

Doze și mod de administrare

Tepkinly trebuie administrat numai sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății specializat în utilizarea terapiei oncologice. Trebuie să fie disponibilă cel puțin 1 doză de tocilizumab pentru administrare în caz

de CRS (*Sindromul de eliberare de citokine*) înainte de administrarea epcoritamab în Ciclul 1. Trebuie să fie disponibil accesul la o doză suplimentară de tocilizumab în decurs de 8 ore de la administrarea dozei anterioare de tocilizumab.

Doze

Premedicația și schema de administrare recomandate

Tepkinly trebuie administrat conform următoarei scheme de administrare descrisă în tabelul 1, în cicluri de 28 de zile.

Tabelul 1: Schema de administrare

Schema de administrare	Ciclu de tratament	Zile	Doză de epcoritamab (mg) ^a
Săptămânal	Ciclu 1	1	0,16 mg (doza progresivă 1)
		8	0,8 mg (doza progresivă 2)
		15	48 mg (prima doză de menținere)
		22	48 mg
Săptămânal	Ciclurile 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
La interval de două săptămâni	Ciclurile 4-9	1, 15	48 mg
La interval de patru săptămâni	Ciclurile 10 și ciclurile ulterioare	1	48 mg

a - 0,16 mg este doza de inițiere, 0,8 mg este doza intermediară și 48 mg este doza de menținere.

Tepkinly trebuie administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Detaliile privind premedicația recomandată pentru sindromul de eliberare de citokine (CRS) sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Premedicația pentru epcoritamab

Ciclu	Pacient care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
Ciclu 1	Toți pacienții	Prednisolon (100 mg oral sau intravenos) sau dexametazonă (15 mg oral sau intravenos) sau echivalent	<ul style="list-style-type: none"> Cu 30 – 120 de minute înainte fiecărei administrări săptămânale de epcoritamab Și timp de trei zile consecutive după fiecare administrare săptămânală de epcoritamab în Ciclu 1
		<ul style="list-style-type: none"> Difenhidramină (50 mg oral sau intravenos) sau echivalent Paracetamol (650 – 1000 mg oral) 	<ul style="list-style-type: none"> Cu 30 – 120 de minute înainte fiecărei administrări săptămânale de epcoritamab
Ciclu 2 și ciclurile ulterioare	Pacienții care au avut CRS de gradul 2 sau 3 ^a la	Prednisolon (100 mg oral sau intravenos) sau dexametazonă (15 mg oral	<ul style="list-style-type: none"> Cu 30 – 120 de minute înainte următoarei administrări de epcoritamab după un eveniment CRS de gradul 2 sau

	doza anterioară	sau intravenos) sau echivalent	3 ^a <ul style="list-style-type: none"> • Și timp de trei zile consecutive după următoarea administrare de epcoritamab până când epcoritamab este administrat fără apariția ulterioară a unui eveniment CRS de gradul 2 sau mai mare
--	-----------------	--------------------------------	---

a – Pacienților li se va întrerupe definitiv tratamentul cu epcoritamab după un eveniment CRS de gradul 4.

Se recomandă în mod deosebit profilaxia împotriva pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jirovecii* (PCP) și a infecțiilor cu virusuri herpetice, în special în timpul utilizării concomitente a steroizilor.

Tepkinly trebuie administrat pacienților hidratați în mod adecvat. Pentru pacienții care prezintă un risc crescut de sindrom clinic de liză tumorală (CTLS), se recomandă hidratarea și tratamentul profilactic cu un agent de reducere a acidului uric.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de CRS și/sau sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS) după administrarea de epcoritamab. Pacienții trebuie să fie spitalizați timp de 24 de ore după administrarea dozei de 48 mg din Ciclul 1 Ziua 15 pentru a monitoriza semnele și simptomele de CRS și/sau ICANS. Pacienții trebuie consiliați privind semnele și simptomele asociate cu CRS și ICANS și privind necesitatea de a solicita imediat asistență medicală în cazul în care semnele și simptomele apar în orice moment.

Modificările dozei și abordarea terapeutică a reacțiilor adverse

Sindromul de eliberare de citokine (CRS)

Pacienții tratați cu epcoritamab pot dezvolta CRS.

Evaluati pacientul pentru detectarea altor cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale și administrați tratamentul corespunzător. Dacă suspectați un eveniment de CRS, gestionați-l conform recomandărilor din tabelul 3. Pacienții care prezintă un eveniment de CRS trebuie monitorizați frecvent în timpul următoarei administrări programate de epcoritamab.

Tabelul 3: Recomandări privind evaluarea gradului și abordarea terapeutică a CRS

Grad ^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
Gradul 1 <ul style="list-style-type: none"> • Febră (temperatură ≥ 38 °C) 	Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona ^b poate fi inițiată În cazul vârstei înaintate, al încărcăturii tumorale mari, al celulelor tumorale circulante, al febrei refractare la antipiretice: <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie luată în considerare terapia anti-citokine, tocilizumab^d Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 4	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului de CRS

<p>Gradul 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febră (temperatură $\geq 38^\circ\text{C}$) <p>și</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensiune arterială care nu necesită vasopresoare <p>și/sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxie care necesită oxigen cu debit scăzut^e, administrat prin canulă nazală sau oxigen prin suflare 	<p>Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona^b trebuie luată în considerare Terapia anti-citokine, tocilizumab^d, este recomandată În cazul în care CRS este refractar la dexametazonă și tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie să se administreze imunosupresoare alternative^e și metilprednisolon 1 000 mg/zi intravenos până la îmbunătățirea clinică <p>Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 4</p>	<p>Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului de CRS</p>
<p>Gradul 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febră (temperatură $\geq 38^\circ\text{C}$) <p>și</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensiune arterială care necesită un vasopresor, cu sau fără vasopresină <p>și/sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxie care necesită oxigen^f cu debit înalt, administrat prin canulă nazală, mască facială, mască fără aerisire sau mască Venturi 	<p>Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona^c trebuie administrată Terapia anti-citokine, tocilizumab^d, este recomandată În cazul în care CRS este refractar la dexametazonă și tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie să se administreze imunosupresoare alternative^e și metilprednisolon 1 000 mg/zi intravenos până la îmbunătățirea clinică <p>Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 4</p>	<p>Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului de CRS În cazul apariției CRS de gradul 3 care durează mai mult de 72 de ore, epcoritamab trebuie întrerupt Dacă apar mai mult de 2 evenimente separate de CRS de gradul 3, chiar dacă fiecare eveniment s-a remis la gradul 2 în decurs de 72 de ore, epcoritamab trebuie întrerupt</p>
<p>Gradul 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febră (temperatură $\geq 38^\circ\text{C}$) <p>și</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensiune arterială care necesită ≥ 2 vasopresoare (exceptând vasopresina) <p>și/sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxie care necesită ventilație cu presiune pozitivă (de ex., CPAP, BiPAP, intubare și ventilație mecanică) 	<p>Oferiți îngrijire de susținere, cum ar fi antipireticele și hidratarea intravenoasă Dexametazona^c trebuie administrată Terapia anti-citokine, tocilizumab^d, este recomandată În cazul în care CRS este refractar la dexametazonă și tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trebuie să se administreze imunosupresoare alternative^e și metilprednisolon 1 000 mg/zi intravenos până la îmbunătățirea clinică <p>Pentru CRS cu ICANS concomitent, consultați tabelul 4</p>	<p>Întrerupeți permanent tratamentul cu epcoritamab</p>

a - Grad CRS stabilit conform criteriilor de consens ASTCT.

b - Dexametazona trebuie administrată la o doză de 10-20 mg pe zi (sau echivalentă).

c - Dexametazona trebuie administrată intravenos, la fiecare 6 ore, la o doză de 10-20 mg.

d - Tocilizumab 8 mg/kg, intravenos, pe un interval de 1 oră (nu se va depăși cantitatea de 800 mg per doză). Repetați administrarea de tocilizumab după minimum 8 ore, conform necesităților. Se vor administra maximum 2 doze într-o perioadă de 24 de ore.

e - Oxigenul cu debit scăzut este definit ca oxigen administrat la un debit < 6 l/minut.

f - Oxigenul cu debit înalt este definit ca oxigen administrat la un debit ≥ 6 l/minut; g - Riegler L și colab. (2019).

Sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS)

Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de ICANS. Trebuie excluse alte cauze ale simptomelor neurologice. Dacă suspectați un eveniment ICANS, gestionați conform recomandărilor din tabelul 4.

Tabelul 4: Recomandări privind evaluarea gradului și abordarea terapeutică a ICANS

Grad^a	Terapie recomandată	Modificarea dozei de epcoritamab
Gradul 1^b Scor ICE ^c 7-9 ^b sau nivel scăzut de conștiență ^b : se trezește spontan	Tratament cu dexametazonă ^d Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex. levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent: <ul style="list-style-type: none"> • Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: <ul style="list-style-type: none"> • Tratament cu dexametazonă^d • Alegeți imunosupresoare alternative^e la tocilizumab, dacă este posibil 	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului
Gradul 2^b Scor ICE ^c 3-6 sau nivel scăzut de conștiență ^b : se trezește la sunetul vocii	Tratament cu dexametazonă ^d Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex. levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent: <ul style="list-style-type: none"> • Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: <ul style="list-style-type: none"> • Tratament cu dexametazonă^d • Alegeți imunosupresoare alternative^e la tocilizumab, dacă este posibil 	Întrerupeți tratamentul cu epcoritamab până la remiterea evenimentului
Gradul 3^b Scor ICE ^c 0-2 sau nivel scăzut de conștiență ^b : se trezește numai la stimuli tactili, sau crize convulsive ^b , fie: <ul style="list-style-type: none"> • orice criză convulsivă clinică, focală sau generalizată, care dispare rapid, sau <ul style="list-style-type: none"> • crize non-convulsive care apar pe electroencefalogramă (EEG) și se remit în urma intervenției sau presiune intracraniană ridicată: edem focal/local ^b , confirmat neuroimagic ^c	Tratament cu dexametazonă ^e <ul style="list-style-type: none"> • Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex. levetiracetam) până la remiterea ICANS Fără CRS concomitent: <ul style="list-style-type: none"> • Nu se recomandă terapia anti-citokine Pentru ICANS cu CRS concomitent: <ul style="list-style-type: none"> • Tratament cu dexametazonă <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi • Alegeți imunosupresoare alternative^e la tocilizumab, dacă este posibil 	Întrerupeți permanent tratamentul cu epcoritamab
Gradul 4^b Scor ICE ^{c,b} 0	Tratament cu dexametazonă ^e <ul style="list-style-type: none"> • Dacă nu răspunde la tratament, inițiați 	Întrerupeți permanent tratamentul cu epcoritamab

<p>sau nivel scăzut de conștiență^b fie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacientul nu poate fi trezit sau necesită stimuli tactili puternici sau repetitivi pentru a se trezi, fie • stupoare, comă sau crize convulsive^b, fie: <ul style="list-style-type: none"> • crize convulsive prelungite care pun în pericol viața (> 5 minute), fie • crize convulsive clinice sau electrice repetitive, fără revenire la nivelul normal între acestea, <p>sau constatări motorii^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • slăbiciune motorie profundă focală, cum ar fi hemipareza sau parapareza, <p>sau presiune intracraniană ridicată/edem cerebral^b, cu semne/simptome cum ar fi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edem cerebral difuz confirmat neuroimagic <p>sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • postură de decerebrare sau decorticare, <p>sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • paralizia nervului cranian VI sau • papiloedem sau • triada Cushing 	<p>tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi</p> <p>Luați în considerare medicamente non-sedative anticonvulsivante (de ex. levetiracetam) până la remiterea ICANS</p> <p>Fără CRS concomitent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu se recomandă terapia anti-citokine <p>Pentru ICANS cu CRS concomitent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament cu dexametazonă <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dacă nu răspunde la tratament, inițiați tratamentul cu metilprednisolon 1 000 mg/zi <p>Alegeți imunosupresoare alternative^e la tocilizumab, dacă este posibil</p>	
---	---	--

a - Grad ICANS stabilit conform criteriilor de consens ASTCT pentru ICANS.

b - Gradul ICANS este determinat de cel mai sever eveniment (scor ICE, nivel de conștiență, crize convulsive, constatări motorii, PIC ridicată/edem cerebral) care nu poate fi atribuit niciunei alte cauze.

c - Dacă pacientul poate fi trezit și puteți efectua evaluarea encefalopatiei asociate cu celulele efectoare imune (ICE), evaluați: orientarea (orientarea după an, lună, oraș, spital = 4 puncte), denumirea (numirea a 3 obiecte, de ex., indicați un ceas, stilou, buton = 3 puncte); urmarea comenzilor (de ex., „arată-mi 2 degete” sau „închide ochii și scoate limba” = 1 punct); scrierea (capacitatea de a scrie o propoziție standard = 1 punct) și atenția (numărătoare inversă din zece în zece începând de la 100 = 1 punct). Dacă pacientul nu poate fi trezit și nu se poate efectua evaluarea ICE (ICANS grad 4) = 0 puncte.

d - Dexametazona trebuie administrată intravenos, la fiecare 12 ore, la o doză de 10 mg.

e - Riegler L și colab. (2019).

f - Dexametazona administrată intravenos, la fiecare 12 ore, la o doză de 10-20 mg.

g - Dexametazona administrată intravenos, la fiecare 6 ore, la o doză de 10-20 mg.

Tabelul 5: Modificările dozei recomandate pentru alte reacții adverse

Reacție adversă ¹	Severitate ¹	Acțiune
Infecții	Gradele 1-4	Înterupeți epcoritamab la pacienții cu infecție activă, până la remiterea infecției Pentru gradul 4, luați în considerare întreruperea permanentă a Tepkinly
Neutropenie sau neutropenie febrilă	Numărul absolut de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9/l$	Înterupeți epcoritamab până când numărul absolut de neutrofile este $0,5 \times 10^9/l$ sau mai mare
Trombocitopenie	Numărul de trombocite mai mic de $50 \times 10^9/l$	Înterupeți epcoritamab până când numărul de trombocite este $50 \times 10^9/l$ sau mai mare
Alte reacții adverse	Grad 3 sau mai mare	Înterupeți epcoritamab până când toxicitatea se remite la gradul 1 sau la nivelul de referință

1- Bazat pe Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE), versiunea 5.0.

Doză omisă sau amânată

Este necesar un al doilea ciclu inițial (identic cu Ciclul 1, cu profilaxie standard pentru CRS):

- Dacă au trecut mai mult de 8 zile între doza de inițiere (0,16 mg) și doza intermediară (0,8 mg), sau
- Dacă au trecut mai mult de 14 zile între doza intermediară (0,8 mg) și prima doză de menținere (48 mg), sau
- Dacă au trecut mai mult de 6 săptămâni între două doze de menținere (48 mg)

După cel de-al doilea ciclu inițial, pacientul trebuie să reia tratamentul în Ziua 1 a următorului ciclu de tratament planificat (după ciclul în care doza a fost amânată).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Ajustările dozei nu sunt considerate necesare la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Epcoritamab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în fază terminală.

Nu se pot emite recomandări referitoare la dozare pentru pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în fază terminală.

Insuficiență hepatică

Ajustările dozei nu sunt considerate necesare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Epcoritamab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca bilirubină totală > 3 ori LSVN și orice AST) iar datele sunt limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca bilirubină totală $> 1,5-3$ ori LSVN și orice AST). Nu se pot emite recomandări referitoare la dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tepkinly la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Tepkinly se administrează subcutanat. Trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, preferabil în partea inferioară a abdomenului sau în coapsă. Este recomandată schimbarea locului de injectare din partea stângă în partea dreaptă sau invers, în special în timpul programului de administrare săptămânală (adică ciclurile 1-3).



Epcoritamab trebuie preparat și administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, sub formă de injecție subcutanată. Fiecare flacon de epcoritamab este destinat pentru o singură utilizare. Fiecare flacon conține o supraumplere care permite extragerea cantității menționate pe etichetă. Epcoritamab trebuie preparat folosind o tehnică aseptică. Nu este necesară filtrarea soluției diluate.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, AbbVie S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Epcoritamabum și DC Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentrat pentru soluție injectabilă și DC Tepkinly 48 mg/0,8 ml soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică: *„Tepkinly este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată .*

Limfomul difuz cu celulă mare B (DLBCL) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) este cel mai frecvent Limfom Non – Hodgkin (LNH), reprezentând aproximativ 40% din toate cazurile de LNH. Există mai multe variante morfologice ale DLBCL, inclusiv variantele imunoblastice și centroblastice, deși niciuna dintre variante nu are perspective semnificative de prognostic sau tratament. Denumirea de limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) se bazează pe morfologia și comportamentul acestui grup de celule maligne. Celulele DLBCL sunt mari și invadează difuz ganglionii limfatici și zonele extraganglionare.

Primul semn sau simptom al DLBCL îl reprezintă apariția unei mase, de obicei ganglionară, la nivelul gâtului sau abdomenului, ce se mărește rapid. Ele pot apărea la nivelul gâtului, axilei sau îngheal. De asemenea, printre simptomele acestei boli se numără și semnele generale B: febră, scădere în greutate, transpirații nocturne.

Epidemiologie

Limfomul malign reprezintă o boală caracterizată prin transformarea malignă a celulelor din țesutul limfoid. Limfoamele non-Hodgkin (NHL) sunt un grup eterogen de tulburări limfoproliferative cu originea în limfocitele B, în limfocitele T sau în celulele “natural killer” (NK).

Aproximativ 80% din cazuri au originea în celulele B (B-NHL). Clinic, NHL poate fi divizat în NHL agresiv (aNHL; în jur de 30%) și NHL indolent (iNHL). Din categoria NHL agresiv face parte și limfomul cu celulă mare B (LBCL).

LBCL reprezintă aproape 30% din toate cazurile de LNH. Cel mai frecvent subtip histologic este DLBCL NOS (nespecific), care reprezintă majoritatea (80%) din toate cazurile de LBCL. Incidența anuală a DLBCL este estimată a fi de 5,6 la 100.000 în SUA și de 7,4 la 100.000 în Europa.

Management și tratament

Terapia standard de primă linie pentru LBCL și DLBCL conform recomandărilor NCCN și ESMO este R-CHOP (sau R-EPOCH ajustată în funcție de doză). R-CHOP este o combinație de medicamente pentru cancer: R – rituximab, C – ciclofosamidă, H – doxorubicină, O – vincristină, P – prednisolon. Deși aproximativ două treimi dintre pacienți supraviețuiesc timp de 5 ani după tratamentul de primă linie, la aproximativ 50% dintre pacienți, boala recidivează.

Pentru pacienții cu DLBCL refractar sau care prezintă o recidivă, terapia standard de a doua linie implică, în prezent, chimioterapie de salvare împreună cu chimioterapie non-rezistentă încrucișată, urmată de un transplant autolog de celule stem hematopietice (ASCT) în cazul pacienților ași din punct de vedere medical. Aproximativ jumătate dintre pacienți vor avea un răspuns pozitiv la chimioterapie, astfel încât să se poată trece la ASCT.

Pentru pacienții cu DLBCL, după două sau mai multe linii de terapie sistemică, există mai multe terapii disponibile:

- Chimio-imunoterapia este o opțiune de tratament de lungă durată, cu scheme precum R-GemOX (rituximab, gemcitabină și oxaliplatin) și BR (bendamustină și rituximab); Cu toate acestea, aceste scheme nu sunt asociate cu controlul/ vindecarea pe termen lung a bolii. Pentru R-GemOX, răspunsurile variază între 38% și 66%, cu o rată de CR (răspuns complet) între 33% și 44%, iar pentru BR, ORR (rata globală de răspuns) este de 25%, cu o rată de RC de 23%.
- Terapiile cu celule CAR-T, toate țintite către CD19, includ Yescarta, Kymriah și Breyanzi. Astfel, s-au raportat rate globale de răspuns (ORR) cuprinse între 54% și 74%, cu rate de răspuns complet (CR) între 41% și 54% pentru toți pacienții tratați cu celule CAR-T. De asemenea, pentru toți pacienții care au fost supuși leucoaferezei, ORR a fost între 37% și 68%, iar CR între 28% și 50%. Duratele de răspuns (DoR) au fost observate între 17 și 20 de luni pentru Breyanzi, având o mediană a perioadei de monitorizare (FU) de 20 de luni, sau nu au fost obținute pentru Yescarta și Kymriah (cu o mediană a perioadei de monitorizare de 63, respectiv 24 de luni). Pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru ASCT, următoarele terapii au fost aprobate: Polivy este un conjugat anticorp-medicament (ADC) anti-CD79b. În asociere cu BR, s-au observat o rată de răspuns complet (CR) de 57%, o rată globală de răspuns (ORR) de 70% și o durată a răspunsului (DoR) de 10 luni, având o mediană a perioadei de monitorizare (FU) de 28 de luni. Minjuvi este un anticorp monoclonal țintit împotriva CD19. În asociere cu lenalidomidă, s-au observat o rată globală de răspuns (ORR) de 57%, o rată de răspuns complet (CR) de 40% și o durată a răspunsului (DoR) de 44 de luni, la o perioadă mediană de monitorizare (FU) de 35 de luni.
- Zynlonta este un conjugat anticorp-medicament (ADC) țintit către CD19, autorizat de Comisia Europeană în decembrie 2022. Rata globală de răspuns (ORR) este de 48%, cu 25% dintre pacienți având răspuns complet (CR), iar durata răspunsului (DoR) este de 10,3 luni, la o mediană a perioadei de monitorizare (FU) de 7,8 luni.
- Pixantrone (Pixuvri) este o aza-antracenendionă citotoxică aprobată pentru limfomul non-Hodgkin în faza avansată, recidivant sau refractar (la a 3-a și a 4-a linie de tratament). Rata globală de răspuns (ORR) și rata de răspuns

complet (CR) la sfârșitul studiului au fost de 40%, respectiv 16%. Pacienții tratați cu Pixuvri au avut o supraviețuire fără progresie a bolii (PFS) și supraviețuire globală (OS) cu aproximativ 2,5 luni mai lungi în comparație cu administrarea chimioterapiei cu un singur agent.

Conform ghidului internațional ESMO, strategiile de tratament ar trebui să fie stratificate în funcție de vârstă, IPI (Indexul Prognostic Internațional) și fezabilitatea abordărilor cu doze intensificate (Tabelul 6). Ori de câte ori este posibil, se recomandă includerea într-un studiu clinic. În cazurile cu o încărcătură tumorală ridicată, se recomandă precauții precum administrarea de prednison (oral) timp de mai multe zile ca premedicație pentru a evita sindromul de liză tumorală. Reducerile de doză datorate toxicității hematologice ar trebui evitate. Neutropenia febrilă justifică utilizarea profilactică a factorilor de creștere hematopoietici la pacienții tratați cu intenție curativă și la pacienții cu vârsta peste 60 de ani.

Tabelul 6: Strategii de tratament recomandate în limfomul difuz cu celule B mari conform ESMO

Patients ≤60 years		
IPI low risk (aaIPI = 0) and no bulk	IPI low risk (aaIPI = 0) with bulk or IPI low-intermediate risk (aaIPI = 1)	IPI intermediate-high risk or IPI high risk (aaIPI = 2, 3)
R-CHOP21 × 6	R-ACVBP and sequential consolidation or R-CHOP21 × 6 + IF-RT on bulk	R-CHOP21 × 6–8 or R-CHOP14 × 6 with 8 R Consider more intensive regimens in selected patients: R-CHOEP14 × 6 or R-CHOP or R-ACVBP plus HDCT with ASCT
Consider CNS prophylaxis in patients at risk for CNS progression		
Elderly >60 years		
Fit, 60–80 years	>80 years without cardiac dysfunction	Unfit or frail or >60 years with cardiac dysfunction
R-CHOP21 × 6–8 (R-CHOP21 × 6 for IPI low risk) or R-CHOP14 × 6 with 8 R	Attenuated regimens: R-miniCHOP21 × 6	Doxorubicin substitution with gemcitabine, etoposide or liposomal doxorubicin or others: R-C(X)OP21 × 6 or palliative care
Consider CNS prophylaxis in patients at risk		
First relapse/progress		
Eligible for transplant	Not eligible for transplant	
Platinum-based chemotherapy regimens (i.e. R-DHAP, R-ICE, R-GDP) as salvage treatment For chemosensitive patients: R-HDCT with ASCT as remission consolidation Consider allogeneic transplantation in patients relapsed after R-HDCT with ASCT or in patients with poor-risk factors at relapse	Platinum- and/or gemcitabine-based regimens Clinical trials with novel drugs	
>2 relapse/progress		
Eligible for transplant	Not eligible for transplant	
Allogeneic transplantation Clinical trials with novel drugs	Clinical trials with novel drugs Palliative care	

IPI, International Prognostic Index; aaIPI, age-adjusted IPI; R, rituximab; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; ACVBP, doxorubicin, vindesine, cyclophosphamide, bleomycin and prednisolone; IF-RT, involved-field radiotherapy; HDCT, high-dose chemotherapy; ASCT, autologous stem-cell transplantation; DHAP, cisplatin, cytarabine, dexamethasone; ICE, ifosfamide, carboplatin, etoposide; GDP, cisplatin, gemcitabine, dexamethasone; CNS, central nervous system; CHOEP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisolone; R-C(X)OP, R-CHOP with substitution of doxorubicin.

Există o nevoie nesatisfăcută în rândul pacienților cu limfom difuz cu celule B mari după două sau mai multe linii de terapie sistemică. Principalul scop este de a îmbunătăți rezultatele tratamentului prin creșterea ratei globale de răspuns (ORR) și a ratei de răspuns complet (CR) îmbunătățind astfel siguranța sau furnizând un profil de siguranță diferit în comparație cu terapiile existente.

Eficacitate și siguranță clinică – Studiul GCT3013-01

Studiul GCT3013-01 a fost un studiu în regim deschis, cu cohorte multiple, multicentric, cu un singur braț de tratament, care a evaluat epcoritamab ca monoterapie la pacienții cu limfom cu celule B mari (LBCL), inclusiv limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivat sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică. Studiul a inclus o etapă de creștere a dozei și o etapă de extindere.

Etapă de extindere a studiului a inclus o cohortă cu limfom non-Hodgkin agresiv (aNHL), o cohortă cu NHL indolent (iNHL) și o cohortă cu limfom cu celule de manta (MCL).

Cohorta pivotală cu aNHL a constat în pacienți cu LBCL (N = 157), inclusiv pacienți cu DLBCL (N = 139, 12 pacienți care aveau rearanjamente ale genelor MYC, BCL2 și/sau BCL6, respectiv DH/TH), cu limfom cu celule B de grad înalt (HGBCL) (N = 9), cu limfom folicular de gradul 3B (FL) (N = 5) și pacienți cu limfom mediastinal primar cu celule B (PMBCL) (N = 4). În cohorta DLBCL, 29% (40/139) dintre pacienți au avut DLBCL modificat, care provenea dintr-un limfom indolent.

Pacienții incluși în studiu trebuiau să aibă un neoplasm cu celule B mature CD20+ documentat, în conformitate cu clasificarea OMS 2016 sau cu clasificarea OMS 2008, pe baza raportului patologic reprezentativ, să fi înregistrat eșecul transplantului autolog de celule stem hematopoietice (HSCT) sau să fi fost ineligibili pentru HSCT autolog, pacienți cu un număr de limfocite $< 5 \times 10^9/l$ și pacienți care primiseră anterior cel puțin 1 terapie cu anticorpi monoclonali anti-CD20.

Studiul a exclus pacienții cu limfom extins la nivelul sistemului nervos central (SNC), tratament anterior prin HSCT alogeneic sau transplant de organe solide, boli infecțioase cronice active, orice pacienți cu imunitate redusă cunoscută la nivelul celulelor T, un clearance al creatininei mai mic de 45 ml/min, alanin aminotransferază > 3 ori limita superioară a valorilor normale, o fracție de ejeție cardiacă mai mică de 45% și afecțiuni cardiovasculare cunoscute, semnificative clinic.

Eficacitatea a fost evaluată la 139 pacienți cu DLBCL care au primit cel puțin o doză de epcoritamab s.c. în cicluri de 4 săptămâni, respectiv 28 de zile.

Monoterapia cu epcoritamab a fost administrată după cum urmează:

- Ciclul 1: epcoritamab 0,16 mg în Ziua 1, 0,8 mg în Ziua 8, 48 mg în Ziua 15 și Ziua 22
- Ciclurile 2-3: epcoritamab 48 mg în Zilele 1, 8, 15 și 22
- Ciclurile 4-9: epcoritamab 48 mg în Zilele 1 și 15
- Ciclul 10 și ciclurile ulterioare: epcoritamab 48 mg în Ziua 1

Pacienții au continuat să primească epcoritamab până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Datele demografice și caracteristicile la momentul de referință sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7: Date demografice și caracteristici la momentul de referință ale pacienților cu DLBCL din studiul GCT3013-01

Caracteristici	(N =139)
Vârsta	
Mediană, ani (min, max)	66 (22, 83)
< 65 ani, n (%)	66 (47)
de la 65 la < 75 ani, n (%)	44 (32)
≥ 75 ani, n (%)	29 (21)
Bărbați, n (%)	
Rasă, n (%)	
Albă	84 (60)
Asiatică	27(19)
Altele	5 (4)
Neraportată	23 (17)
Statut performanță ECOG; n (%)	
0	67 (48)
1	67 (48)
2	5 (4)
Stadiul bolii^c la diagnosticarea inițială, n (%)	
III	16 (12)
IV	86 (62)
Număr de linii anterioare de terapie anti-limfom	
Mediană (min, max)	3 (2, 11)
2, n (%)	41 (30)
3, n (%)	47 (34)
≥ 4, n (%)	51 (37)
Istoric boală DLBCL; n (%)	
DLBCL de novo	97 (70)
DLBCL transformat din limfom indolent	40 (29)
Analiză FISH conform laboratorului central^d, N = 88	
Limfom dublu lovit/triplu lovit, n (%)	12 (14)
HSCT autolog anterior	26 (19)
Terapie anterioară; n (%)	
CAR-T anterior	53 (38)
Boală primară refractară ^a	82 (59)
Refractară la ≥ 2 terapii anti-limfom consecutive anterioare ^b	104 (75)
Refractară la cea mai recentă terapie antineoplazică sistemică ^b	114 (82)
Refractară la o terapie anti-CD20 anterioară	117 (84)
Refractară la CAR-T	39 (28)

a - Un pacient este considerat a fi primar refractar dacă este refractar la terapia anti-limfom standard.

b - Un pacient este considerat refractar dacă manifestă progresie a bolii în timpul terapiei sau progresie a bolii în termen de < 6 luni după finalizarea terapiei. Un pacient este considerat a fi în recidivă dacă boala reapare la ≥ 6 luni după finalizarea terapiei.

c - Conform stadiilor Ann Arbor.

d - Analiza FISH post-hoc a laboratorului central a fost efectuată pe secțiunile de țesut tumoral disponibile pentru diagnostic la momentul de referință, de la 88 de pacienți cu DLBCL.

Obiectivul primar de evaluare a eficacității a fost rata globală de răspuns (RGR) determinată pe baza criteriilor Lugano (2014), conform evaluării efectuate de către un comitet de analiză independent (Independent Review Committee – IRC). Durata mediană de monitorizare ulterioară a fost de 10,7 luni (interval: 0,3-17,9 luni). Durata mediană a expunerii a fost de 4,1 luni (interval: 0-18 luni).

Timpul median până la RC a fost de 2,6 luni (interval: 1,2-10,2 luni).

Tabelul 8: Rezultate de eficacitate ale studiului GCT3013-01 la pacienții cu DLBCL^a

Obiectiv de evaluare Evaluare IRC	Epcoritamab (N = 139)
RGR ^b , n (%)	86 (62)
(Î 95%)	(53,3; 70)
RC ^b , n(%)	54 (39)
(Î 95%)	(30,7; 47,5)
RP, n(%)	32 (23)
(Î 95%)	(16,3; 30,9)
DR ^b	
Mediană (Î 95%), luni	15,5 (9,7; NR)
DRC ^b	
Mediană (Î 95%), luni	NR (12,0; NR)
TPR, mediană (interval), luni	1,4 (1; 8,4)

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; DR = durata răspunsului; DRC = durata răspunsului complet; IRC = comitet de analiză independent; RGR = rată globală de răspuns; RP = răspuns parțial; TPR = timp până la răspuns.

a - Determinat pe baza criteriilor Lugano (2014), conform evaluării de către un comitet de analiză independent (IRC).

b - A inclus pacienți cu boală progresivă (BP) inițial conform criteriilor Lugano sau răspuns nedeterminat (RN) conform criteriilor LYRIC care au obținut ulterior RP/RC.

Profilul de siguranță

Siguranța epcoritamab a fost evaluată într-un studiu nerandomizat cu un singur braț, pe 167 de pacienți cu LBCL recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică, care a inclus toți pacienții înrolați la doza de 48 mg și care au primit cel puțin o doză de epcoritamab. Durata mediană a expunerii la epcoritamab a fost de 3,7 luni (interval: 0-25 luni).

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 20\%$) au fost CRS, fatigabilitate, neutropenie, reacții la locul de injectare, durere musculo-scheletală, durere abdominală, pirexie, greață și diaree.

La 52% dintre pacienți, au apărut reacții adverse grave. Cea mai frecventă reacție adversă gravă ($\geq 10\%$) a fost sindromul de eliberare de citokine (31%). Șapte pacienți (4,2%) au suferit o reacție adversă letală (pneumonie la 3 pacienți - 1,8%, infecție virală la 3 pacienți - 1,8% și ICANS la 1 pacient - 0,6%). La 6,6% dintre pacienți, au apărut reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu epcoritamab din cauza

pneumoniei a survenit la 6 pacienți (3,6%), din cauza infecției virale la 3 (1,8%) pacienți iar întreruperea din cauza CRS, ICANS sau fatigabilității a survenit la 1 pacient (0,6%).

La 32% dintre pacienți, dozele au fost amânate din cauza reacțiilor adverse. Reacțiile adverse care au dus la amânarea dozelor ($\geq 3\%$) au fost infecțiile virale (9,6%), CRS (7,2%), neutropenia (4,8%), pirexia (3,0%) și trombocitopenia (3,0%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la epcoritamab constatate în cadrul studiilor clinice (tabelul 9) sunt listate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe MedDRA, pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) și foarte rare ($< 1/10\ 000$).

În fiecare grup de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 9: Reacții adverse raportate la pacienții cu LBCL recidivat sau refractar tratați cu epcoritamab în studiul GCT3013-01

Aparate, sisteme și organe / termen preferat sau reacție adversă	Toate gradele	Gradul 3–4
Infecții și infestări		
Infecție virală ^a	Foarte frecvente	Frecvente
Pneumonie ^b	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții ale tractului respirator superior ^c	Frecvente	Frecvente
Infecții fungice ^d	Frecvente	Frecvente
Sepsis ^e	Frecvente	Frecvente
Celulită	Frecvente	Frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		
Exacerbare tumorală	Frecvente	
Tulburări hematologice și limfatice		
Neutropenie ^f	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Anemie ^g	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Trombocitopenie ^h	Foarte frecvente	Frecvente
Limfopenie ⁱ	Frecvente	Frecvente
Neutropenie febrilă	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		
Sindromul de eliberare de citokine ^j	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		
Apetit scăzut	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Hipofosfatemie	Frecvente	Frecvente
Hipopotasemie	Frecvente	Mai puțin frecvente
Hipomagneziemie	Frecvente	
Sindromul de liză tumorală ^k	Frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune ^l	Frecvente	



Tulburări cardiace		
Aritmii cardiace ^l	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Efuziune pleurală	Frecvente	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale		
Durere abdominală ^m	Foarte frecvente	Frecvente
Greață	Foarte frecvente	Frecvente
Diaree	Foarte frecvente	
Vărsătură	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Iritații cutanate ⁿ	Frecvente	
Prurit	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Durere musculo-scheletală ^o	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Fatigabilitate ^p	Foarte frecvente	Frecvente
Reacții la locul de injectare ^q	Foarte frecvente	
Pirexie ^r	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente
Edem ^s	Foarte frecvente	Frecvente
Investigații		
Alanin aminotransferaza crescută	Frecvente	Mai puțin frecvente
Aspartat aminotransferaza crescută	Frecvente	Frecvente
Creatinină serică crescută	Frecvente	
Sodiu seric scăzut ^t	Frecvente	Mai puțin frecvente
Fosfataza alcalină crescută	Frecvente	

Gradul reacțiilor adverse a fost determinat pe baza NCI CTCAE versiunea 5.0.

a - Infecția virală include COVID-19 asimptomatică, COVID-19, infecția cu citomegalovirus, reactivarea infecției cu citomegalovirus, gastroenterita virală, herpes simplex, herpes zoster și herpes oral.

b - Pneumonia include pneumonia COVID-19 și pneumonia.

c - Infecțiile tractului respirator superior includ laringita, faringita, infecția cu virusul respirator sincițial, rinita, infecția cu rinovirus și infecția tractului respirator superior.

d - Infecția fungică include infecția candida, candidoza esofagiană și candidoza orală.

e - Sepsisul include bacteriemia, sepsisul și șocul septic.

f - Neutropenia include neutropenia și reducerea numărului de neutrofile.

g - Anemia include anemia și reducerea feritinei serice.

h - Trombocitopenia include reducerea numărului de trombocite și trombocitopenia.

l - Limfopenia include scăderea numărului de limfocite și limfopenie.

j - Gradul reacțiilor adverse CRS și ICANS a fost stabilit pe baza criteriilor Societății Americane pentru Transplant și Terapie Celulară (American Society for Transplantation and Cellular Therapy – ASTCT).

k - Gradul sindromului de liză tumorală a fost stabilit pe baza metodei Cairo-Bishop.

l - Aritmiile cardiace includ bradicardia, bradicardia sinusală, tahicardia sinusală, tahicardia supraventriculară și tahicardia.

m - Durerea abdominală include disconfortul abdominal, durerea abdominală, durerea abdominală inferioară, durerea abdominală superioară și sensibilitatea abdominală.

n - Iritația cutanată include iritația cutanată, eritemul, iritația maculo-papulară și iritația pustulară.

o - Durerea musculo-scheletală include durerea de spate, durerea osoasă, durerea în flanc, durerea musculo-scheletală toracică, durerea musculo-scheletală, mialgia, durerea de gât, durerea toracică noncardiacă, durerea, durerea la nivelul extremităților și durerea vertebrală.

p - Fatigabilitatea include astenia, fatigabilitatea și letargia.

q - Reacțiile la locul de injectare includ echimoze la locul de injectare, eritem la locul de injectare, hipertrofie la locul de injectare, inflamare la locul de injectare, tumefiere la locul de injectare, durere la locul de injectare, prurit la locul de injectare, iritație la locul de injectare, reacție la locul de injectare, umflare la locul de injectare și urticarie la locul de injectare.

r - Pirexia include creșterea temperaturii corporale și pirexia.

s - Edemul include edemul feței, edemul generalizat, edemul, edemul periferic și inflamația periferică.

t - Sodiul seric scăzut include sodiul seric scăzut și hyponatremia.



Sindromul de eliberare de citokine

CRS de orice grad a survenit la 51% (85/167) dintre pacienții tratați cu epcoritamab. Incidența evenimentelor de gradul 1 a fost de 31%, a evenimentelor de gradul 2 a fost de 17% și a evenimentelor de gradul 3 a fost de 3,0%. CRS recurent a survenit la 17% dintre pacienți. CRS de orice grad a apărut la 6,6% dintre pacienți după doza de inițiere (Ciclul 1, Ziua 1), la 13% după doza intermediară (Ciclul 1, Ziua 8), la 44% după prima doză de menținere (Ciclul 1, Ziua 15), la 4,6% după a doua doză de menținere (Ciclul 1, Ziua 22) și la 2,8% după a treia doză de menținere (Ciclul 2, Ziua 1) sau ulterior. Timpul median de apariție a CRS în raport cu doza de epcoritamab administrată cel mai recent a fost de 2 zile (interval: 1-11 zile). Timpul median de apariție în raport cu prima doză de menținere a fost de 20,2 ore (interval: 0,2-7 zile). CRS s-a remis la 100% dintre pacienți, iar durata mediană a evenimentelor CRS a fost de 2 zile (interval: 0,1-27 zile).

Dintre cei 85 de pacienți care au avut CRS, cele mai frecvente semne și simptome au inclus pirexia (99%), hipotensiunea (31%) și hipoxia (19%). Printre celelalte semne și simptome ale CRS care au survenit la mai mult de doi pacienți s-au numărat frisoanele (11%), tahicardia (inclusiv tahicardia sinusală - 9%), dispneea (3,5%) și cefaleea (3,5%). Nivelul ridicat tranzitoriu al enzimelor hepatice (ALT sau AST > 3xLSVN) a survenit concomitent cu CRS la 2,4% dintre pacienții cu CRS.

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune

ICANS a survenit la 6,0% dintre pacienții tratați cu epcoritamab; 4,2% au suferit evenimente de gradul 1 și 1,2% au suferit evenimente de gradul 2. Un pacient (0,6%) a suferit un eveniment ICANS de gradul 5 (letal). Timpul median de apariție a primului eveniment ICANS de la începutul tratamentului cu epcoritamab (Ciclul 1, Ziua 1) a fost de 16,5 zile (interval: 8-141 zile). ICANS s-a rezolvat la 90% (9/10) dintre pacienți, prin îngrijire de susținere. Timpul median de rezolvare a ICANS a fost de 5 zile (interval: 1-9 zile). La cei 10 pacienți cu ICANS, apariția ICANS a survenit înainte de CRS în cazul a 20% dintre pacienți, concomitent cu CRS la 40% dintre pacienți, după apariția CRS la 10% dintre pacienți și în absența CRS la 30% dintre pacienți.

Infecții grave

Infecții grave de orice grad au survenit la 25% dintre pacienții tratați cu epcoritamab. Cele mai frecvente infecții grave au inclus COVID-19 (6,6%), pneumonia COVID-19 (4,2%), pneumonia (3,6%), sepsis (2,4%), infecțiile tractului respirator superior (1,8%), bacteriemia (1,2%) și șocul septic (1,2%). Timpul median de apariție a primei infecții grave după începerea tratamentului cu epcoritamab (Ciclul 1, Ziua 1) a fost de 56 de zile (interval: 4-631 zile), cu o durată mediană de 15 zile (interval: 4-125 zile). La 7 pacienți (4,2%), au apărut infecții de gradul 5.

Neutropenia

Neutropenia de orice grad a survenit la 31% dintre pacienți, incluzând evenimente de gradul 3-4 (23%). Timpul median de apariție a primului eveniment de neutropenie/reducere a numărului de neutrofile a fost de 65 de zile (interval: 1-750 zile), cu o durată mediană de 15 zile (interval: 2-155 zile). Dintre cei 51 de pacienți care au suferit

evenimente de neutropenie/reducere a numărului de neutrofile, 51% au primit G-CSF pentru tratarea evenimentelor.

Sindromul de liză tumorală

TLS a apărut la 1,8% dintre pacienți. Un pacient a avut debut în Ziua 14 cu remitere în Ziua 17. Alți doi pacienți au avut debut în Ziua 8 și în Ziua 33 și ambele evenimente erau în curs de desfășurare în momentul decesului; decesele s-au datorat progresiei bolii.

Exacerbarea tumorală

Exacerbarea tumorală a apărut la 3,0% dintre pacienți, toate evenimentele fiind de gradul 2. Timpul median până la debut a fost de 17 zile (intervalul 9-34 de zile), iar durata mediană a fost de 15,5 zile (interval 1-50 de zile).

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC TEPKINLY (DCI EPCORITAMABUM)

Opinia COMP (Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane), care a stat la baza acordării desemnării orfane pentru epcoritamab în 2022, a fost fundamentată pe următoarele criterii:

- intenția de a trata afecțiunea cu medicamentul ce conține epcoritamab a fost considerată justificată pe baza datelor clinice preliminare favorabile, obținute la pacienții cu limfom difuz cu celule B mari recidivant/refractor;
- afecțiunea este cronic-debilitantă datorită implicării unui singur sau multiplelor situri nodale sau extranodale, incluzând tractul gastrointestinal, sistemul nervos central și măduva osoasă; de asemenea, este o boală care pune viața în pericol pentru pacienții cu boala recidivantă/refractoră;
- în momentul depunerii cererii, boala afecta aproximativ 4 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană.

În plus, deși există în Uniunea Europeană metode satisfăcătoare de tratament pentru afecțiune, producătorul a furnizat suficiente justificări pentru produsul medicamentos ce conține epcoritamab, conform cărora acesta va aduce beneficii semnificative pacienților afectați. Solicitantul a furnizat date clinice preliminare, care au demonstrat că pacienții cu limfom difuz cu celule B mari recidivant/refractor, tratați anterior în mod intensiv, au răspuns pozitiv la tratament cu produsul actual. Comitetul a considerat că acest lucru constituie un avantaj clinic relevant.

Intenția de a diagnostica, preveni sau trata o afecțiune amenințătoare pentru viață sau cronic-debilitantă, care nu afectează mai mult de cinci din zece mii de persoane în comunitate, în momentul depunerii cererii

Sponsorul s-a concentrat asupra caracterului amenințător pentru viață al bolii recidivante/refractare (r/r) și pe faptul că prognoza pacienților ale căror boli sunt refractare sau care recidivează în decurs de 12 luni după administrarea unor doze mari de chimioterapie (HDT), urmate de transplant de celule stem autologe (ASCT), este extrem de slabă, cu o rată globală de răspuns (ORR) de 26%, o rată de răspuns completă (CRR) de 7% la tratamentul



ulterior și o mediană a supraviețuirii globale (OS) de 6,3 luni. Cu fiecare linie succesivă de terapie, pacienții cu boală r/r experimentează rate reduse de răspuns și durate reduse ale răspunsurilor.

Sponsorul nu a identificat nicio schimbare semnificativă în gravitatea limfomului difuz cu celule B mari (DLBCL) de la acordarea statutului de medicament orfan în 2022. COMP a acceptat anterior că evoluția clinică a DLBCL poate fi cronic-debilitantă datorită simptomelor constitutionale, a simptomelor locale de limfadenopatie, a leziunilor organelor din cauza bolii și a insuficienței măduvei osoase ce poate duce la apariția infecțiilor, anemiei și a trombocitopeniei, și poate pune în pericol viața pacienților ce nu răspund la tratament. Natura severă a DLBCL recunoscută anterior de COMP rămâne acceptabilă în continuare.

La momentul acordării statutului de medicament orfan în 2022, COMP a concluzionat că boala afectează aproximativ 4 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană. La data de 23 septembrie 2023, această estimare a fost actualizată. Sponsorul a utilizat următoarele surse de date publice disponibile pentru a obține și raporta toate datele privind prevalența și incidența:

- Sistemul European de Informații despre Cancer (ECIS; date din 2020)
- Observatorul Global al Cancerului al Agenției Internaționale pentru Cercetarea Cancerului (IARC; anterior GLOBOCAN; date din 2020)
- Rețeaua de Cercetare a Bolilor Hematologice (HMRN; date între 2004 și 2016)

Baza de date Eurostat (EC, 2022) a fost utilizată ca sursă de date privind populația totală.

Sponsorul a utilizat două abordări diferite pentru a estima prevalența DLBCL la 10.000 de persoane în țările din Uniunea Europeană și din cele 3 țări din Spațiul Economic European .

În prima abordare, prevalența DLBCL a fost calculată prin înmulțirea incidenței estimate a DLBCL pentru fiecare țară și sex, în cazul fiecărui stat, pe baza datelor de la ECIS și HMRN, cu durata estimată a bolii:

$$P = ECIS I [NHL*ratio] \times HMRN D$$

S-a estimat că proporțiile de DLBCL din cadrul tuturor cazurilor noi de limfom non-Hodgkin (NHL) înregistrate în HMRN sunt de 44,6% pentru bărbați și 46,3% pentru femei. Durata DLBCL a fost calculată în jur de 5,11-5,14 ani. Utilizând această metodă, prevalența DLBCL a fost estimată la 4,50 din 10.000 de persoane în țările din Uniunea Europeană și în cele 3 țări din Spațiul Economic European.

În cea de-a doua abordare, prevalența DLBCL a fost calculată prin aplicarea raportului de prevalență de 10 ani la prevalența de 5 ani a limfomului non-Hodgkin (NHL) din HMRN și proporția predefinită de DLBCL din cadrul tuturor cazurilor de NHL din HMRN la estimările de prevalență a NHL de 5 ani din Observatorul Global al Cancerului (GCO) al Agenției Internaționale pentru Cercetarea Cancerului (IARC). S-a concluzionat că rapoartele de prevalență a NHL la 10 ani față de cele la 5 ani sunt între 1,6 și 1,7. Procentul de DLBCL din rândul tuturor cazurilor de NHL dintre cazurile prevalente în HMRN a fost în jur de 40,0%. Numărul estimat de cazuri prevalente de DLBCL a fost apoi calculat folosind rata de prevalență a DLBCL înmulțită cu dimensiunea corespunzătoare a populației, pentru fiecare țară în



funcție de sex. Utilizând această abordare, prevalența DLBCL la 10 ani a fost estimată la 4,06 din 10.000 de persoane în țările din Uniunea Europeană și în cele 3 țări din Spațiu Economic European.

Sponsorul nu are preferințe pentru una din cele două metode de obținere a prevalenței DLBCL. Ambele valori propuse sunt în conformitate cu cifrele de prevalență recent acceptate de COMP pentru DLBCL. Cu toate acestea, COMP preferă să utilizeze o estimare de 4,3 din 10.000 de persoane, bazată pe date epidemiologice recent disponibile pentru o prevalență limitată la 10 ani, obținută din registrele de cancer la nivelul populației.

Absența existenței unor metode satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în Uniunea Europeană, sau dacă această metodă există, medicamentul va aduce un beneficiu semnificativ celor afectați de această condiție

Sponsorul a prezentat toate terapiile disponibile și opțiunile de tratament mai nou autorizate pentru tratamentul DLBCL în Uniunea Europeană. Ghidurile practice clinice ale Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) pentru diagnosticare, tratament și monitorizare a DLBCL descriu strategiile de tratament disponibile în terapiile de primă și a doua linie. Conform ghidurilor ESMO, în prezent, nu există stabilită o schemă standard de tratament pentru pacienții tratați anterior cu mai mult de două terapii sistemice. Cu toate acestea, schemele de tratament s-au schimbat de la publicarea ghidurilor ESMO, iar medicamente noi precum polatuzumab (Polivy), tafasitamab (Minjuvi), terapiile cu celule CAR-T - axicabtagene ciloleucel (denumită și axi-cel; Yescarta), tisagenlecleucel (denumită și tisa-cel; Kymriah) și lisocabtagene maraleucel (denumită și liso-cel; Breyanzi), și loncastuximab tesirine (Zynlonta) au fost autorizate în Uniunea Europeană după 2015. Prin urmare, aceste produse nu sunt incluse în ghidurile ESMO.

Tepkinly este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică. Un rezumat al medicamentelor aprobate în Uniunea Europeană pentru DLBCL recidivant/refractar și pentru NHL după cel puțin trei linii de terapie sistemică, și dacă acestea sunt considerate relevante pentru obținerea unui beneficiu semnificativ pentru Tepkinly la pacienții cu DLBCL recidivant/refractar, este prezentat mai jos:

Tabelul 10: Medicamente aprobate în Uniunea Europeană pentru tratamentul adulților cu DLBCL recidivant/refractar după trei sau mai multe linii de terapie sistemică

Număr centralizat de autorizație UE	Numele medicamentului	Indicație terapeutică	Relevant pentru obținerea unui beneficiu semnificativ
EMA/H/C/002055; 10/05/2012	Pixuvri (pixantrone dimaleate)	Pixuvri este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu limfom non-Hodgkin (LNH) cu celule B agresiv, cu recidive multiple sau refractar. Beneficiul tratamentului cu pixantronă nu a fost stabilit pentru pacienții în cazul cărora acest tratament se utilizează drept chimioterapie de linia a cincea sau mai	Nu, se referă doar în cazul pacienților cu NHL r/r după linia a treia și a patra de tratament, pentru cei care sunt refractari la ultima terapie.

		mare la pacienții care sunt refractari la ultimul tratament.	
EMA/H/C/004870; 16/01/2020	Polivy (polatuzumab vedotin)	Polivy, în asociere cu bendamustină și rituximab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) recidivat/refractor, care nu sunt candidați pentru transplantul de celule stem hematopoietice.	Nu, se referă doar în cazul pacienților cu DLBCL r/r care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog de celule stem (HSCT).
EMA/H/C/005436; CMA 26/08/2021	Minjuvi (tafasitamab)	Minjuvi este indicat în asociere cu lenalidomidă, urmată de Minjuvi în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule B mari recidivat sau refractor (DLBCL) care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT).	Nu, se referă doar în cazul pacienților cu DLBCL r/r care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog de celule stem (ASCT).
EMA/H/C/004090; 23/08/2018	Kymriah (tisagenlecleucel)	Kymriah este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractor (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.	Da, deoarece are indicație terapeutică identică cu cea a epcoritamabului.
EMA/H/C/004480; 23/08/2018	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Yescarta este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu DLBCL recidivat sau refractor (r/r) și limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.	Da, deoarece are indicație terapeutică identică cu cea a epcoritamabului.
EMA/H/C/004731; 04/04/2022	Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)	Breyanzi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu DLBCL, PMBCL și FL3B, refractor sau recidivant, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.	Da, deoarece are indicație terapeutică identică cu cea a epcoritamabului.
EMA/H/C/005685; CMA 20/12/2022	Zynlonta (loncastuximab tesirine)	Zynlonta în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) și limfom cu celule B de grad înalt (high-grade B-cell lymphoma, HGBL), recidivat sau refractor, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.	Da, deoarece are indicație terapeutică identică cu cea a epcoritamabului.

COMP a analizat comparativ eficacitatea DC Tepkinly (DCI Epcoritamabum) pe baza metodelor de tratament existente la data evaluării, precum și a informațiilor obținute din studiile clinice încheiate sau în derulare.

Revendicarea beneficiului semnificativ se bazează pe rezultatele unui studiu în desfășurare, global, multicohort, deschis, primă-fază, cu un singur braț, de fază 1/2, GCT3013-01, care este folosit pentru a obține dovezi esențiale pentru epcoritamab la pacienții cu DLBCL recidivant/refractor după cel puțin două linii anterioare de terapie sistemică. În urma studiului, s-au obținut răspunsuri semnificative din punct de vedere clinic, caracterizate prin o rată globală de răspuns (ORR) de 61,9% (86/139; interval de încredere [CI] de 95%: 53,3, 70,0) și o rată de răspuns complet (CRR) de 38,8% (54/139; CI 95%: 30,7, 47,5). Răspunsurile pozitive la tratamentul cu epcoritamab s-au obținut repede în tratament, cu o medină a timpului până la răspuns (TTR) de 1,4 luni (interval: 1,0, 8,4) și o



mediană a timpului până la răspunsul complet (TTCR) de 2,6 luni (interval: 1,2, 10,2) pentru pacienții cu DLBCL. Răspunsurile au fost, de asemenea, durabile, iar mediana duratei de răspuns, conform evaluării IRC, a fost de 15,6 luni (CI 95%: 9,7, nelimitat [NR]). Mediana duratei de răspuns pentru cei care au avut un răspuns complet, a fost de 17,3 luni (CI 95%: 15,6, NR). După o perioadă de monitorizare mediană a studiului de 15,7 luni (interval: 14,9, 16,6), mediana supraviețuirii fără progresie a bolii (PFS) evaluată de IRC în cazul pacienților cu DLBCL a fost de 4,4 luni (CI 95%: 3,0, 8,8), iar mediana supraviețuirii globale (OS) a fost de 18,5 luni (interval: 11,7, NR).

Sponsorul a efectuat comparații indirecte de tratament (ITC) folosind criteriile de eficacitate, precum cele mai bune rate de răspuns (ORR și CRR) și rezultate de supraviețuire (PFS și OS), pentru a estima comparativ eficacitatea epcoritamabului față de metodele satisfăcătoare de tratament deja existente și aprobate în Uniunea Europeană pentru pacienți cu LBCL și DLBCL recidivant/refractor după cel puțin două linii anterioare de terapii. Acestea se bazează pe o metodologie de comparație indirectă ajustată prin potrivire (MAIC). Eficacitatea relativă a epcoritamabului în ceea ce privește durata de răspuns (DOR) nu a fost evaluată utilizând MAIC.

Eficacitatea medicamentului Yescarta la pacienții cu DLBCL recidivant/refractor, HGBCL și PMBCL a fost evaluată în studiul pivotal, multicentric, deschis, cu un singur braț, de fază 1/2 numit ZUMA-1 (N=101, populație cu intenție de tratament modificată [mITT]). Sponsorul a furnizat o comparație indirectă între datele de eficacitate ale subiecților cu celule naive CAR-T și DLBCL recidivant/refractor, tratați cu epcoritamab față de pacienți care au primit medicamentul Yescarta în studiul ZUMA-1. Ratele de răspuns obținute cu epcoritamab (67% pentru ORR și 42,2% pentru CRR) pentru cei 86 de subiecți cu celule naive CAR-T și DLBCL, au fost numeric mai mici față de cele obținute cu Yescarta (72% pentru ORR și 51% pentru CRR) pentru cei 101 subiecți cu celule naive CAR-T și LBCL, la o perioadă de monitorizare mediană de 15,1 luni.

Rezultatele MAIC în ambele subgrupuri, cel cu celule naive CAR-T și cel cu celule eligibile CAR-T, din studiul GCT3013-01 au arătat că epcoritamab a obținut rate de răspuns comparabile cu Yescarta și o tendință către o supraviețuire mai lungă pentru pacienții cu DLBCL recidivant/refractor.

Datele prezentate de către solicitant, nu indică o îmbunătățire a eficacității epcoritamabului față de Yescarta în cazul pacienților cu DLBCL. De asemenea, abordarea MAIC a determinat reduceri semnificative ale ESS pentru MAIC-uri, cu o subponderare de peste 70% a coortei DLBCL din studiul GCT3013-01 pentru populațiile ajustate cu celule naive CAR-T și cu celule eligibile CAR-T, comparativ cu populația mITT din ZUMA-1. Astfel, rezultatele MAIC sunt dificil de interpretat și nu sunt considerate suficient de robuste și fiabile.

Eficacitatea produsului Kymriah la pacienții cu DLBCL recidivant/refractor după două sau mai multe linii de terapie sistemică, a fost evaluată în studiul pivotal, global, multicentru, deschis, cu un singur braț, de fază 2 numit JULIET (N=115, mITT). Sponsorul a prezentat o comparație indirectă a ratelor de răspuns cu epcoritamab (67% pentru ORR și 42,2% pentru CRR) pentru cei 86 de subiecți cu celule naive CAR-T și DLBCL recidivant/refractor din



studiul GCT3013-01, cu cele obținute cu Kymriah (51,6% pentru ORR și 39,8% pentru CRR) pentru cei 99 de subiecți cu celule naive CAR-T și DLBCL recidivant/refractor din studiul JULIET.

Rezultatele MAIC au arătat că epcoritamab a obținut răspunsuri semnificativ mai mari în comparație cu Kymriah la pacienții cu celule naive CAR-T și DLBCL recidivant/refractor. Rata globală de răspuns (ORR) neajustată și ajustată a fost mai mare în cazul tratamentului cu epcoritamab, în subgrupul de pacienți cu celule naive CAR-T (67,4% și, respectiv, 78,8%) față de cei tratați cu Kymriah (53,0%) ($p = 0,0378$ și respectiv, $p = 0,00123$). Similar, rata de răspuns complet (CRR) neajustată și ajustată a fost numeric mai mare în cazul epcoritamabului (41,9% și, respectiv, 55,0%) față de medicamentul Kymriah (39,1%) ($p = 0,698$ și respectiv, $p = 0,118$).

Comparațiile indirecte ale tratamentelor prezentate susțin obținerea unui beneficiu semnificativ al epcoritamabului față de produsul medicamentos Kymriah.

Eficacitatea medicamentului Breyanzi la pacienții cu DLBCL recidivant/refractor, HGBCL (limfom B cu grad înalt), PMBCL (limfom B cu celule B mediastinale primare) și FL gradul 3b (limfom folicular gradul 3b) după cel puțin două linii de terapie anterioară, a fost evaluată în studiul pivotal, global, multicentru, deschis, cu un singur braț, de fază 1 numit TRANSCEND (N=269; mITT).

Sponsorul a considerat că epcoritamab prezintă rezultate de eficacitate asemănătoare cu Breyanzi, în urma comparațiilor indirecte realizate între pacienții cu celule naive CAR-T tratați cu epcoritamab din studiul GCT3013-01 și cei tratați cu Breyanzi din studiul TRANSCEND. În realitate, ratele de răspuns obținute cu epcoritamab la cei 86 de subiecți cu celule naive CAR-T și DLBCL recidivant/refractor din studiul GCT3013-01 (67% pentru ORR și 42,2% pentru CRR) au fost mai mici față de cele raportate pentru Breyanzi la cei 216 de subiecți cu celule naive CAR-T și LBCL din studiul TRANSCEND (72,7% pentru ORR și 53,2% pentru CRR).

Având în vedere acestea, epcoritamab nu prezintă un beneficiu semnificativ față de medicamentul Breyanzi.

Eficacitatea medicamentului Zynlonta la pacienții adulți cu DLBCL recidivant/refractor și HGBCL după cel puțin două terapii sistemice anterioare, a fost evaluată în studiul pivotal, global, multicentru, deschis, cu un singur braț, de fază 2 numit LOTIS-2 (N=145).

Sponsorul a declarat că epcoritamab oferă un beneficiu semnificativ față de Zynlonta în cazul pacienților cu DLBCL, determinând o eficacitate mai mare și mai puține efecte toxice. Într-o comparație naivă, epcoritamab a prezentat rate de răspuns numeric mai mari și o mediană a duratei de răspuns (inclusiv durata răspunsului complet) mai lungă față de Zynlonta. Rezultatele MAIC pentru pacienții cu DLBCL recidivant/refractor din studiul GCT3013-01 și pentru cei din studiul LOTIS-2, au demonstrat o îmbunătățire semnificativă, din punct de vedere clinic și statistic, a eficacității tratamentului cu epcoritamab față de cel cu Zynlonta.

Ratele globale de răspuns (ORR) neajustată și ajustată au fost semnificativ mai mari în cazul tratamentului cu epcoritamab (61,9% și, respectiv, 65,2%) față de cele obținute în cazul tratamentului cu Zynlonta (48,3%) ($p = 0,021$ și respectiv, $p = 0,009$). Similar, ratele de răspuns complet (CRR) neajustate și ajustate au fost semnificativ mai mari

în cazul epcoritamabului (38,3% și, respectiv, 38,7%) față de Zynlonta (24,1%) ($p = 0,007$ și respectiv, $p = 0,019$). Rezultatele de supraviețuire pentru subiecții cu DLBCL recidivant/refractor tratați cu epcoritamab au arătat un PFS comparabil și o mediană a OS, semnificativ mai lungă, din punct de vedere statistic, față de Zynlonta, care prezintă OS HR de 0,646 pentru populația neajustată ($p = 0,014$) și OS HR de 0,658 ($p = 0,0412$) pentru populația ajustată.

Astfel, epcoritamab prezintă un beneficiu semnificativ față de medicamentul Zynlonta.

Având în vedere cele de mai sus, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) a concluzionat următoarele aspecte:

- indicația terapeutică propusă intră în întregime în sfera condiției orfane a produsului medicamentos desemnat orfan;
- prevalența limfomului difuz cu celule B mari (denumit în continuare "afecțiunea") a fost estimată ca fiind sub 5 la 10.000 de persoane și s-a concluzionat că este de aproximativ 4,3 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, în momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este cronic debilitantă datorită simptomelor constituționale, simptomelor locale de limfadenopatie, leziunilor organelor din cauza bolii și insuficienței măduvei osoase care poate duce la infecții, anemie și trombocitopenie și este amenințătoare pentru viața pacienților ce nu răspund la tratament;
- deși există metode satisfăcătoare, autorizate în Uniunea Europeană pentru tratamentul afecțiunii, Tepkinly poate aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune. Sponsorul a furnizat date clinice, care au demonstrat rate de răspuns îmbunătățite cu Tepkinly în comparație cu Zynlonta și un beneficiu semnificativ clinic în cazul subgrupurile de pacienți care au progresat sau au avut recidivă după tratament anterior cu produsele CAR-T autorizate (Kymriah, Yescarta și Breyanzi), pentru pacienții adulți cu limfom difuz cu celule B mari recidivant sau refractor după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS

Comisia de Transparență, la data de 13 iulie 2023, ca urmare a evaluării medicamentului DC EPCORITAMAB ABBVIE 5mg/mL și 60mg/mL soluție injectabilă (DCI EPCORITAMABUM) pentru indicația „*în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), recidivat sau refractor, după două sau mai multe linii de terapie sistemică și care nu sunt eligibili sau au eșuat la medicamentele bazate pe celule CAR-T*”, a emis aviz favorabil pentru autorizarea precoce a medicamentului. Comisia recomandă o perioadă de autorizare de 12 luni, iar pentru emiterea avizului a luat în considerare următoarele aspecte:

- Indicația terapeutică se referă la o boală gravă, rară și invalidantă, având în vedere că limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) este un limfom agresiv cu o prevalență redusă, al cărui prognostic poate

deveni rapid nefavorabil, cu o deteriorare a stării generale de sănătate (dificultăți respiratorii, pierdere a apetitului și dureri dorsale, etc.). Mediana supraviețuirii este estimată la 11,8 luni pentru pacienți în recidivă precoce (în primele 12 luni) și la 7,1 luni pentru pacienți refractari primari;

- Nu există un tratament adecvat de ultimă instanță pentru pacienții supuși unor tratamente prelungite, care nu sunt eligibili pentru alternativele disponibile sau care nu au răspuns la tratamente cu medicamente bazate pe celule CAR-T;
- Implementarea tratamentului nu poate fi amânată întrucât boala este gravă, rară și invalidantă și nu există o schemă de terapie adecvată;
- Acest medicament este presupus a fi inovator deoarece reprezintă o terapie nouă care poate aduce un beneficiu semnificativ în eficacitatea tratamentului pentru indicația specificată, în ciuda unui profil de toleranță caracterizat de apariția unui sindrom de eliberare a citokinelor, a riscului infecțios și a unei neurotoxicități. Este capabil să acopere o nevoie medicală nesatisfăcută și dispune de un plan de dezvoltare considerat adecvat.

NICE/SMC

Pe site-ul oficial NICE este postată informarea ID 4045, conform căreia s-a concluzionat, într-un proiect final al ghidului publicat la data de 1 februarie 2024, că epcoritamab este recomandat ca opțiune pentru tratamentul limfomului difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivant sau refractar la adulți după cel puțin 2 terapii sistemice, doar dacă:

- pacienți au primit anterior tratament cu polatuzumab vedotin, sau dacă polatuzumab vedotin este contraindicat sau nu este tolerat de către pacient și
- compania furnizează epcoritamab conform aranjamentului comercial stabilit.

Cele mai probabile estimări ale raportului cost-eficacitate pentru epcoritamab, comparat cu chimioterapia cu rituximab și cu imunoterapie, și cu axicabtagene ciloleucel, sunt în limitele a ceea ce NICE (Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică din Marea Britanie) consideră în mod normal a fi o utilizare acceptabilă a resurselor NHS (National Health Service). Datorită eficacității lor clinice similare, s-a luat în considerare doar diferența de cost între epcoritamab și polatuzumab-BR, iar epcoritamab este mai costisitor. Astfel, epcoritamab este recomandat, însă numai pentru persoanele care au primit anterior tratament cu polatuzumab vedotin sau dacă polatuzumab vedotin este contraindicat sau nu este tolerat de către pacient.

Pe site-ul oficial SMC nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului DC TEPKINLY (DCI EPCORITAMABUM) pentru indicația terapeutică: „Tepkinly este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică.”



IQWIG/G-BA

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane în domeniul medicamentului, la data de 15 ianuarie 2024 a fost publicat un raport de evaluare al beneficiilor al medicamentului DC TEPKINLY (DCI EPCORITAMABUM) pentru indicația terapeutică de la punctul 1.9, conform căruia evaluarea beneficiilor pentru epcoritamab se bazează pe faza de extindere a studiului justificativ pentru autorizare GCT3013-01. Rezoluția finală va fi publicată pe site la începutul lunii aprilie 2024.

3. Autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă, aprobată de ANMDMR

Solicitantul a depus la dosar documentele care fac dovada aprobării de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR), a autorizării de folosire în tratamente de ultimă instanță a medicamentului evaluat, DC Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentrat pentru soluție injectabilă și Tepkinly 48 mg/0,8 ml soluție injectabilă (DCI EPCORITAMABUM), pentru indicația depusă.

La data de 10 aprilie 2023, ANMDMR a emis autorizația nr. 63 de folosire a DC Tepkinly în tratamente de ultimă instanță în România, pentru DAPP AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germania, reprezentat legal în România de către AbbVie S.R.L., pentru indicația de la punctul 1.9, având în vedere opinia pozitivă emisă în recomandarea Comisiei de Specialitate Hematologie, înregistrată la ANMDMR cu numărul 106614C/27.03.2023.

La data emiterii acestei autorizații, programul de tratament al medicamentului DC Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentrat pentru soluție injectabilă și Tepkinly 48 mg/0,8 ml soluție injectabilă (DCI EPCORITAMABUM), cuprinde 25 de pacienți, cu 1 pacient notificat pentru inițierea terapiei și 24 pacienți potențial tratabili, și se desfășoară în 6 centre clinice din țară:

- Institutul Oncologic Prof. dr. Ion Chircuță, Cluj Napoca
- Institutul Clinic Fundeni, București
- Institutul Regional de Oncologie, Iași
- Spitalul Universitar de Urgență, București
- Spitalul Clinic Colentina, București
- Spitalul Clinic Colțea, București

Autorizația nr. 63/10.04.2023 a fost emisă pe o perioadă de 6 luni, putând fi reînnoită încă 6 luni, în baza ordinului nr.1018 din 3 septembrie 2014 privind aprobarea Condițiilor de autorizare a utilizării unui medicament de uz uman pentru a fi disponibil pentru folosire în tratamente de ultimă instanță, în conformitate cu prevederile art. 83 din Regulamentul (CE) nr.726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente.



Ulterior, conform Modificării nr. 1/2023 a Autorizației de folosire a unui tratament de ultimă instanță nr.63/10.04.2023, ANMDMR a aprobat includerea a încă 3 centre clinice:

- Spitalul de Urgență Militar central “Dr. Carol Davila”, București
- Spitalul Clinic Municipal de Urgență, Timișoara
- Spitalul Clinic Municipal “Dr. Gavril Curteanu”, Oradea

De asemenea, la data eliberării acestei modificări, programul de tratament de ultimă instanță al medicamentului evaluat avea inclus un grup de 25 de pacienți, din care 5 pacienți au fost notificați pentru inițierea terapiei și 20 pacienți sunt potențial tratabili în 9 centre clinice.

Conform Modificării nr. 2/2023, ANMDMR a aprobat includerea în programul de tratament de ultimă instanță a unui nou centru clinic: Spitalul Județean de Urgență “Dr. Constantin Opreș”, Baia Mare, iar programul cuprinde 25 de pacienți din care 8 pacienți au fost notificați pentru inițierea terapiei și 17 pacienți sunt potențial tratabili în 10 centre clinici.

La data de 18 august 2023, ANMDMR aprobă Modificarea nr. 3/2023 la termenii Autorizației de folosire a unui tratament de ultimă instanță nr. 63/10.04.2023, conform căreia se suplimentează grupul aprobat de pacienți cu 25 de pacienți. Astfel, programul de tratament de ultima instanță pentru epcoritamab are un grup aprobat de 50 de pacienți din care 16 pacienți au fost notificați pentru inițierea terapiei și 34 pacienți sunt potențial tratabili, în 10 centre clinice.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE ȘI Marea Britanie

Reprezentantul legal al DAPP, AbbVie S.R.L. a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI EPCORITAMABUM și DC Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentrat pentru soluție injectabilă și Tepkinly 48 mg/0,8 ml soluție injectabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat într-un singur stat membru al Uniunii Europene: Germania.

Tabelul 11: Lista statelor UE în care se rambursează medicamentul Tepkinly

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)
1	Austria	În curs de depunere
2	Belgia	Nu
3	Bulgaria	Nu
4	Cehia	Nu
5	Cipru	Nu
6	Croația	Nu
7	Danemarca	Nu
8	Estonia	Nu
9	Finlanda	Nu
10	Franța	În curs de depunere/evaluare
11	Germania	Da
12	Grecia	Nu

13	Irlanda	Nu
14	Italia	Nu
15	Letonia	Nu
16	Lituania	Nu
17	Luxemburg	Nu
18	Malta	Nu
19	Marea Britanie	În curs de evaluare
20	Olanda	Nu
21	Polonia	Nu
22	Portugalia	Nu
23	Slovenia	Nu
24	Slovenia	Nu
25	Spania	Nu
26	Suedia	Nu
27	Ungaria	Nu

Calculul costurilor terapiei

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, Tepkinly trebuie administrat conform următoarei scheme de administrare descrisă în tabelul 1, în cicluri de 28 de zile.

Tabelul 1: Schema de administrare

Schema de administrare	Ciclu de tratament	Zile	Doză de epcoritamab (mg) ^a
Săptămânal	Ciclul 1	1	0,16 mg (doza progresivă 1)
		8	0,8 mg (doza progresivă 2)
		15	48 mg (prima doză de menținere)
		22	48 mg
Săptămânal	Ciclurile 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
La interval de două săptămâni	Ciclurile 4-9	1, 15	48 mg
La interval de patru săptămâni	Ciclurile 10 și ciclurile ulterioare	1	48 mg

a - 0,16 mg este doza de inițiere, 0,8 mg este doza intermediară și 48 mg este doza de menținere.

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul

maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **3 ani calendaristici**.

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient pentru o perioadă de trei ani calendaristici este prezentat în tabelul 12.

Tabelul 12: Calculul costurilor terapiei

Ciclu	Data	Doza	PAM/UT lei	Cost tratament lei
Ciclu 1	Ziua 1	0,16 mg	3.106,25	2 * 3.106,25 + 2 * 36.495,53 = 79.203,56
	Ziua 8	0,8 mg	3.105,25	
	Ziua 15	48 mg	36.495,53	
	Ziua 22	48 mg	36.495,53	
Ciclu 2	Zile 1, 8, 15, 22	48 mg	36.495,53	4 * 36.495,53 = 145.982,12
Ciclu 3	Zile 1, 8, 15, 22	48 mg	36.495,53	4 * 36.495,53 = 145.982,12
Ciclu 4	Zile 1, 15	48 mg	36.495,53	2 * 36.495,53 = 72.991,06
Ciclu 5	Zile 1, 15	48 mg	36.495,53	2 * 36.495,53 = 72.991,06
Ciclu 6	Zile 1, 15	48 mg	36.495,53	2 * 36.495,53 = 72.991,06
Ciclu 7	Zile 1, 15	48 mg	36.495,53	2 * 36.495,53 = 72.991,06
Ciclu 8	Zile 1, 15	48 mg	36.495,53	2 * 36.495,53 = 72.991,06
Ciclu 9	Zile 1, 15	48 mg	36.495,53	2 * 36.495,53 = 72.991,06
Ciclu 10	Ziua 1	48 mg	36.495,53	1 * 36.495,53 = 36.495,53
Ciclu 11	Ziua 1	48 mg	36.495,53	1 * 36.495,53 = 36.495,53
Ciclu 12	Ziua 1	48 mg	36.495,53	1 * 36.495,53 = 36.495,53
Ciclu 13*	Ziua 1	48 mg	36.495,53	1 * 36.495,53 = 36.495,53
Total an 1				955.096,28
Ciclurile 1-13	Ziua 1	48 mg	36.495,53	13 * 36.495,53 = 474.441,89
Total an 2				474.441,89
Ciclurile 1-13	Ziua 1	48 mg	36.495,53	13 * 36.495,53 = 474.441,89

Total an 3	474.441,89
Preț total 3 ani calendaristici	1.903.980,06

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA.

* - un ciclu are 28 de zile – pentru 365 de zile: $365/28 = 13,035 = 13$ cicluri.

4. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 5 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criterii de evaluare	Punctaj
1. 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 nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:	
a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	10
TOTAL	80

NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZII

- Limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) este cel mai frecvent Limfom Non – Hodgkin (LNH), reprezentând aproximativ 40% din toate cazurile de LNH. DLBCL este un limfom agresiv cu o prevalență redusă, al cărui prognostic poate deveni rapid nefavorabil, cu o deteriorare a stării generale de sănătate.

- DLBCL este o afecțiune cronic debilitantă datorită simptomelor constituționale, a simptomelor locale de limfadenopatie, a leziunilor organelor din cauza bolii și a insuficienței măduvei osoase ce poate duce la apariția infecțiilor, anemiei și a trombocitopeniei, și poate pune în pericol viața pacienților ce nu răspund la tratament. Natura severă a DLBCL este recunoscută și acceptată de către COMP.
- La momentul acordării statutului de medicament orfan în 2022, COMP a concluzionat că boala afectează aproximativ 4 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană. La data de 23 septembrie 2023, această estimare a fost actualizată, fiind de 4,3 din 10.000 de persoane.
- Există o nevoie nesatisfăcută în rândul pacienților cu limfom difuz cu celule B mari după două sau mai multe linii de terapie sistemică. Principalul scop este de a îmbunătăți rezultatele tratamentului prin creșterea ratei globale de răspuns (ORR) și a ratei de răspuns complet (CR) îmbunătățind astfel siguranța sau furnizând un profil de siguranță diferit în comparație cu terapiile existente.
- Deși există metode satisfăcătoare, autorizate în Uniunea Europeană pentru tratamentul afecțiunii, Tepkinly poate aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune. Solicitantul a furnizat date clinice, care au demonstrat rate de răspuns îmbunătățite cu Tepkinly în comparație cu Zynlonta și un beneficiu semnificativ clinic în cazul subgrupurilor de pacienți care au progresat sau au avut recidivă după tratament anterior cu produsele CAR-T autorizate (Kymriah, Yescarta și Breyanzi), pentru pacienții adulți cu limfom difuz cu celule B mari recidivant sau refractar după două sau mai multe linii de terapie sistemică.
- Nu există un tratament adecvat de ultimă instanță pentru pacienții supuși unor tratamente prelungite, care nu sunt eligibili pentru alternativele disponibile sau care nu au răspuns la tratamente cu medicamente bazate pe celule CAR-T.
- Tepkinly reprezintă o terapie nouă care poate aduce un beneficiu semnificativ în eficacitatea tratamentului pentru indicația specificată, în ciuda unui profil de toleranță caracterizat de apariția unui sindrom de eliberare a citokinelor, a riscului infecțios și a unei neurotoxicități. Este capabil să acopere o nevoie medicală nesatisfăcută și dispune de un plan de dezvoltare considerat adecvat.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a detecta semnele și simptomele de CRS (sindrom de eliberare citokine) și/sau sindrom de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS) după administrarea de epcoritamab.
- Ținând cont de caracteristicile produsului și de complexitatea îngrijirii pacientului într-o situație de eșecuri multiple, recomandăm ca prescrierea și administrarea medicamentului Tepkinly să fie efectuată numai sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății specializat în utilizarea terapiei oncologice.
- Solicitantul a depus la dosar documentele care fac dovada aprobării de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) a autorizării nr. 63/10.04.2023 de folosire în tratamente de ultimă instanță a medicamentului evaluat, DC Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentrat

pentru soluție injectabilă și Tepkinly 48 mg soluție injectabilă (DCI EPCORITAMABUM) , pentru indicația depusă.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI EPCORITAMABUM și DC Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentrat pentru soluție injectabilă și Tepkinly 48 mg/0,8 ml soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică „*Tepkinly este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică*”, întrunește punctajul de **includere 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, **SUBLISTA C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.**

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI EPCORITAMABUM și DC Tepkinly 4 mg/0,8 ml concentrat pentru soluție injectabilă și Tepkinly 48 mg soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică „*Tepkinly este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), recidivat sau refractar, după două sau mai multe linii de terapie sistemică*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP TEPKINLY (*Tepkinly, INN-epcoritamab (europa.eu)*)
2. EPAR TEPKINLY (*Tepkinly; INN-epcoritamab (europa.eu)*)
3. AVIZ HAS (*Microsoft Word - DC2023_0268_SEM_EPCORITAMAB_AAP_PREAMM_AP218_CD_20230713_VD.docx (has-sante.fr)*)
4. Aviz NICE (*1 (nice.org.uk)*)
5. Aviz G-BA (*Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (g-ba.de)*)
6. ESMO (*ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) (annalsofoncology.org)*)
7. ESMO (*Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (annalsofoncology.org)*)
8. Raport de evaluare a statutului de medicament orfan (*Orphan Maintenance Assessment Report - Tepkinly (europa.eu)*)
9. <https://www.anm.ro/medicamente-de-uz-uman/tratamente-de-ultima-instanta/>

Raport finalizat în data de: 21.02.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu