



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: MOGAMULIZUMAB**

**INDICAȚIE: *tratamentul pacienților adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică***

<b>Data depunerii dosarului</b>	<b>13.04.2021</b>
<b>Numărul dosarului</b>	<b>7516</b>

**PUNCTAJ: 70**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: MOGAMULIZUMAB

1.2. DC: POTELIGEO 4 mg/ml, concentrat. pt. sol. perf.

1.3. Cod ATC: L01XC25

1.4. Data eliberării APP: 22.11.2018

1.5. Deținătorul de APP: KYOWA KIRIN HOLDINH B.V.

1.6. Tip DCI: orfană

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

<b>Forma farmaceutică</b>	concentrat. pt. sol. perf.
<b>Concentrația</b>	4 mg/ml
<b>Calea de administrare</b>	Administrare prin perfuzie intravenoasă
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 1 flac. a 5 ml conc. pt. sol. perf. (3 ani - flacon nedeschis)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat și completat :

<b>POTELIGEO 4 mg/ml, concentrat. pt. sol. inj.</b>	<b>Lei</b>
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	7.626,93
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	7.626,93

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform POTELIGEO 4 mg/ml (1)

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
POTELIGEO este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică.	Doza recomandată este de 1 mg/kg mogamulizumab, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată de cel puțin 60 de minute. Se administrează săptămânal, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale primului ciclu de 28 de zile, apoi prin perfuzii o dată la două săptămâni în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile ulterior, până la progresia bolii sau la apariția unei toxicități inacceptabile.	Nu este menționat în RCP

### **Grupe speciale de pacienți**

#### **Copii și adolescenți**

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

#### **Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

#### **Insuficiență renală**

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă.

#### **Insuficiență hepatică**

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. POTELIGEO nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă.



## **2. GENERALITĂȚI PRIVIND MICOZIS FUNGOID (MF) SAU SINDROMUL SÉZARY (SS)**

Limfoamele cutanate cu celule T sunt un grup heterogen de tulburări limfoproliferative ale celulelor T care implică pielea, dintre care majoritatea pot fi clasificate ca mycosis fungoid (MF) sau sindromul Sézary (SS). Limfoamele cutanate primare (cutaneous T-cell lymphoma-CTCL) reprezintă un grup heterogen de limfoame non-Hodgkin care, prin definiție, se caracterizează prin manifestări cutanate la diagnostic. (2) Diferitele tipuri de CTCL sunt caracterizate prin proliferări clonale anormale ale celulelor T mature care se infiltrază în piele și se manifestă de obicei prin pete, plăci, tumori și/sau eritrodermie (dermatită exfoliativă). (3) Afectarea nodulară precum și diseminarea în sânge, măduva osoasă și organele viscerale poate apărea, dar poate să nu fie evidentă. MF poate fi clasificat în diferite subtipuri în funcție de formele sale de manifestare; cu toate acestea MF este cel mai frecvent, în timp ce MF mai puțin avansat are o dinamică clinic lentă, formele MF și SS avansate sunt mai agresive, cu supraviețuire semnificativ mai mică. SS este o formă leucemică de CTCL, caracterizată prin clone celulare T maligne circulante în sânge, însoțite de eritrodermie și limfadenopatie.

Studiile retrospective au arătat că incidența CTCL a crescut constant între 1973 și 1998 și s-a stabilizat de atunci. Mai mult, incidența CTCL este de două ori la bărbați comparativ cu femeile. Este frecvent în afro-americieni, în zonele metropolitane și în pacienții cu venituri și niveluri de educație mai ridicate. Incidența crescută a fost observată la pacienții care au urmat transplanturi de organe și la cei cu HIV. (4-7)

MF, cel mai comun subtip CTCL, cuprinde aproximativ 50% din toate CTCL. Rata de incidență este aproape de două ori mai frecventă la bărbații cu o vârstă mediană la diagnostic între 55 și 60 de ani. Pacienții hispanici au fost observați prezenți la vârste mai mici, stadiu superior și evoluție clinică agresivă. Sindromul Sézary reprezintă aproximativ 3-5% din toate CTCL-urile și este mai frecvent la albi non-hispanici. (8-12)

Diagnosticul mycosis fungoid și sindromul Sézary (SS) se bazează de obicei pe constatări clinice și histopatologice. Odată pus diagnosticul, stadializarea precisă este esențială, deoarece oferă semnificație prognostică. Prelucrarea inițială include biopsia pielii și/sau a ganglionilor limfatici, biopsia măduvei osoase (dacă se suspectează citopenia sau boala extracutanată), citometria în flux și imagistica sistemică. Scopul citometriei în flux este de a evalua clonalitatea celulelor T.

Histopatologie: leziunea clasică a pielii MF apare ca un infiltrat limfocitar lichenoid superficial. Limfocitele variază de la mici la mari și dezvăluie caracteristic nucleu cerebriform. Semnul distinctiv al acestui infiltrat malign este epidermotropismul (limfocitele frecventează epiderma fără spongioză evidentă) și grupurile de limfocite din jurul celulei Langerhans din epidermă, ceea ce este cunoscut sub numele de microabcese Pautrier. În stadiile avansate, există o lipsă de epidermotropism, iar limfocitele sunt caracteristic de mari, atipice și se extind mai adânc în derm. (13)

Imunofenotiparea joacă un rol vital în diagnostic, celulele exprimând CD3 + CD4 + CD45RO + CD8-.



Pierderea markerilor de maturare pe celula CD4 +, cum ar fi CD7 și CD26, indică clonalitatea malignă a limfocitului T. (14)

Managementul MF și SS depinde în mare măsură de etapizarea precisă a acestei afecțiuni. Stadializarea conform clasificării TNNB pentru MF și SS este esențială pentru alegerea terapiei și pentru prognostic. (15)

Tumora sau „T” este în continuare clasificată în patru tipuri și clasificată pe baza apariției leziunilor cutanate. T1 înseamnă plasturi/papule/plăci limitate care implică mai puțin de 10% suprafață a pielii, T2 descrie plasturi/papule/plăci generalizate care implică mai mult de 10% din suprafața pielii, T3 este orice tumoare mai mare sau egală cu 1 cm în dimensiune și T4 este eritrodermie generalizată pe cel puțin 80% din suprafața. Ganglionii (N) sunt clasificați pe baza examenului clinic și a gradului histopatologic al ganglionilor limfatici (LN). N0 înseamnă că nu apare LN anormal clinic. N1 este un ganglion limfatic anormal care apare în plus față de gradul 1 histopatologic olandez sau NCI de la 0 la 2, N2 este LN anormal în plus față de clasa olandeză 2/NCI grad 3 și N3 este LN anormal în plus față de clasa olandeză de la 3 la 4/NCI gradul 4. Metastazele sau „M” sunt clasificate pe baza implicării viscerale, cu M0, ceea ce înseamnă nicio implicare viscerală și M1, ceea ce indică implicarea organelor viscerale. Sângele sau „B” este împărțit în B0, B1 și B2. B0 circulă celule atipice (celule Sezary) mai puțin de 5%, B1 este definită ca celule Sezary mai mari de 5%. B2 este definit ca celule Sezary mai mari de 1000 celule/mm<sup>3</sup>, raport CD4/CD8 mai mare de 10 și dovezi ale unei clone de celule T. (16)

Pe baza stadializării revizuite de ISCL/EORTC în 2007, implicarea sângelui (B) este inclusă în stadializarea clinică. Stadiul I este determinat în principal de afectarea pielii (T) și este împărțit în IA (T1 N0 M0 B0/1) și IB (T2 N0 M0 B0/1). Stadiul II este determinat în principal de afectarea pielii (T) și afectarea nodală; se subdivizează în IIA (T1/2 N1/2 M0 B0/1) și IIB (T3 N1/2 M0 B0 / 1). Stadiul III se caracterizează prin eritrodermie (T4) și se împarte în IIIA (T4 N0-2 M0 B0) și IIIB (T4 No-2 M0 B1). Stadiul IV este determinat de implicarea sângelui și prezența metastazelor; se subdivizează în IVA1 (T1-4 N0-2 M0 B2), IVA2 (T1-4 N3 M0 B0-2) și IVB (T1-4 N0-3 M1 B0-2). (16)

### **3. LOCUL ȘI ROLUL POTELIGEO ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU MICOZIS**

#### **FUNGOID (MF)**

Mogamulizumabul reprezintă o terapie inovativă unică în tratamentul MF și SS care utilizează un mecanism de acțiune nou ce vizează receptorul CCR4 aflat pe suprafața celulelor canceroase ale pacienților cu MF și SS. Prin atașarea la proteina CCR4, mogamulizumab stimulează sistemul imunitar pentru a ataca celulele canceroase care pot ajuta la controlul bolii.

Mogamulizumabul este un anticorp monoclonal defucorizat, umanizat, care se leagă în mod selectiv



de receptorul CCR4, un receptor cuplat cu proteina G al chimiokinelor CC implicat în transportul de limfocite spre diverse organe inclusive la nivelul pielii, producând depleția celulelor țintă. CCR4 este exprimat la suprafața anumitor cellule canceroase, inclusive la suprafața celulelor T maligne, cum ar fi în cazul MF și SS, în care expresia CCR este inexistentă.

Dupa legarea la nivelul receptorilor CCR4 a limfocitelor T neoplazice, Mogamulizumabul facilitează mecanismul de citotoxicitate celulară dependent de anticorpi, mediate de celulele de tip natural-killer (NK) care distruge cellule. Celule NK se leagă prin fragmentul receptor cristalizabil (Fc) de regiunea Fc a Mogamulizumabului pe celula tumorală, care promovează eliberarea granulocitelor citotoxice și determină liza celulelor tumorale.

Un studiu de fază 1/2 a evaluat eficacitatea mogamulizumab - anticorp monoclonal defucozilat, umanizat, al receptorului chemokinei anti-CC 4, la 41 de pacienți pretratați cu limfom cu celule T cutanate. Nu s-a observat toxicitate limitativă a dozei și doza maximă tolerată nu a fost atinsă în faza 1 după perfuzia IV de mogamulizumab (0,1, 0,3 și 1,0 mg/kg) o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni, urmată de o observație de 2 săptămâni. În faza 2, pacienților li s-a administrat 1,0 mg/kg mogamulizumab în conformitate cu același program pentru primul curs urmat de perfuzie la fiecare 2 săptămâni în cursurile ulterioare până la progresia bolii. Cele mai frecvente evenimente adverse apărute în tratament au fost greață (31,0%), frisoane (23,8%), cefalee (21,4%) și reacții legate de perfuzie (21,4%); majoritatea evenimentelor au fost de gradul 1/2. Nu au existat efecte hematologice semnificative. Dintre 38 de pacienți evaluabili, rata generală de răspuns a fost de 36,8%: 47,1% în sindromul Sézary (n = 17) și 28,6% în micoza fungică (n = 21). Optsprezece din 19 (94,7%) pacienți cu afectare a sângelui  $\geq$ B1 au avut un răspuns în sânge, inclusiv 11 răspunsuri complete. Având în vedere siguranța și eficacitatea mogamulizumab, investigația de fază 3 a mogamulizumab este justificată la pacienții cu limfom cu celule T cutanate. (17)

Programul de dezvoltare clinică pentru Mogamulizumab a inclus studiul MAVORIC, un studiu pivot internațional head-to-head de fază III, care a comparat Mogamulizumab cu Vorinostat în subtipurile MF și

SS ale CTCL. În acest studiu deschis, internațional, de fază 3, controlat randomizat, au fost recrutați pacienți cu micozis fungoid recidivantă sau refractară sau sindrom Sézary din 61 centre medicale din SUA, Danemarca, Franța, Italia, Germania, Olanda, Spania, Elveția, Marea Britanie, Japonia și Australia. Pacienții eligibili au avut vârsta de cel puțin 18 ani (în Japonia,  $\geq$ 20 de ani), au eșuat (pentru progresie sau toxicitate, după cum a fost evaluat de investigatorul principal), cel puțin o terapie sistemică anterioară și au avut un scor de performanță al Grupului de Oncologie Cooperativă din Est de 1 sau funcție hematologică, hepatică și renală mai mică și adecvată. Pacienții au fost repartizați aleatoriu (1:1) utilizând un sistem interactiv de răspuns vocal web la mogamulizumab (10 mg / kg intravenos săptămânal pentru primul ciclu de 28 de zile,



apoi în zilele 1 și 15 ale ciclurilor ulterioare) sau vorinostat (400 mg pe zi). Stratificarea s-a făcut prin subtipul limfomului cu celule T cutanate (micozis fungoides vs sindrom Sézary) și stadiul bolii (IB-II vs III-IV). Deoarece acest studiu a fost deschis, pacienții și anchetatorii nu au fost mascați la atribuirea tratamentului. Obiectivul principal a fost supraviețuirea fără progresie prin evaluarea investigatorului în populația cu intenție de tratament. (18)

Terapia cu Mogamulizumab a avut ca rezultat o supraviețuire superioară fără progresie, evaluată de investigator, comparativ cu terapia cu Vorinostat (mediană 7 · 7 luni [Î 95% 5 · 7-10 · 3] în grupul cu Mogamulizumab vs. 3 · 1 luni [2 · 9-4 · 1] în grupul Vorinostat; raport de pericol 0 · 53, 95% CI 0 · 41-0 · 69; log-rank stratificat  $p < 0 \cdot 0001$ ). Au fost raportate evenimente adverse de grad 3-4, la orice cauză, la 75 (41%) din 184 de pacienți din grupul cu mogamulizumab și 76 (41%) din 186 de pacienți din grupul cu vorinostat. Cele mai frecvente evenimente adverse grave ale oricărei cauze au fost pirexia la opt (4%) pacienți și celulita la cinci (3%) pacienți din grupul cu mogamulizumab; și celulita la șase (3%) pacienți, embolie pulmonară la șase (3%) pacienți și sepsis la cinci (3%) pacienți din grupul cu vorinostat. Două (67%) din trei decese în tratament cu Mogamulizumab (datorită sepsisului și polimiozitei) și trei (33%) din nouă decese în tratament cu Vorinostat (două din embolie pulmonară și una din bronhopneumonie). Concluzionând rezultatele acestui studiu Mogamulizumab a prelungit semnificativ supraviețuirea fără progresie în comparație cu Vorinostat și ar putea oferi un tratament nou și eficient pentru pacienții cu micoză fungoidă și, mai important, pentru sindromul Sézary, un subtip care reprezintă o provocare terapeutică majoră în limfomul cu celule T cutanate.

#### **4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

La data de 14 octombrie 2016 Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan (EU/3/16/1756) către Kyowa Kirin Limited, Regatul Unit, pentru Mogamulizumab în tratamentul limfoamelor cutanate cu celule T. (19)

Acordarea statutului de medicament orfan produsului "Mogamulizumab, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/16/1756 și deținută de Kyowa Kirin Limited a fost transferată către Kyowa Kirin Holdings B.V. în august 2018. (20)

Mogamulizumab a fost autorizat în UE ca Poteligeo începând cu 22 noiembrie 2018. De asemenea la momentul autorizării de introducere pe piață, COOP a revizuit statutul de medicament orfan al Poteligeo și a confirmat menținerea acestui statut.

La momentul desemnării de către Comisia Europeană limfoamele cutanate cu celule T afectau aproximativ 2,6 din 10 000 de persoane, echivalând cu un număr de aproximativ 134 000 persoane, valoare



aflată sub plafonul de desemnare a statutului de medicament orfan, respectiv 5:10 000.

## 5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>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 acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
<i>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.</i>	0
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Mogamulizumab întrunește punctajul de **admitere condiționată** 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.*

## 7. RECOMANDARI



Recomandăm elaborarea protocolului pentru cu DC Poteligeo și DCI Mogamulizumab pentru indicația: "tratamentul pacienților adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică".

#### Referințe:

1. Agency EM. Poteligeo - Summary Of Product Characteristics. [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201019149617/anx\\_149617\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201019149617/anx_149617_en.pdf).] accesed jul 2021;
2. Ryan A Wilcox Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management, *Am J Hematol*. 2017 Oct; 92(10):1085-1102. doi: 10.1002/ajh.24876;
3. Parker SR, Bethaney JV. Cutaneous T cell lymphoma-mycosis fungoides and Sezary syndrome: an update. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009 Aug;144(4):467-85. PMID: 19755952;
4. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*. 2013 Nov;149(11):1295-9;
5. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5064-73;
6. Pomerantz RG, Campbell LS, Jukic DM, Geskin LJ. Posttransplant cutaneous T-cell lymphoma: case reports and review of the association of calcineurin inhibitor use with posttransplant lymphoproliferative disease risk. *Arch Dermatol*. 2010 May;146(5):513-6;
7. Wilkins K, Turner R, Dolev JC, LeBoit PE, Berger TG, Maurer TA. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Feb;54(2):189-206; quiz 207-10;
8. Burg G, Kempf W, and all. Clasificarea WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol*. 2005 Nov;32(10):647-74;
9. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, Wood GS, Vermeer MH, Prince HM, Quaglino P. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol*. 2014 Jun;170(6):1226-36;
10. Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012 Oct;12(5):291-6;
11. Sun G, Berthelot C, Li Y, Glass DA, George D, Pandya A, Kurzrock R, Duvic M. Poor prognosis in non-Caucasian patients with early-onset mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):231-5;
12. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007 Jul;143(7):854-9;
13. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Hoeffner AC, Stevens S, Burg G, Cerroni L, Dreno B, Glusac E, Guitart J, Heald PW, Kempf W, Knobler R, Lessin S, Sander C, Smoller BS, Telang G, Whittaker S, Iwatsuki K, Obitz E, Takigawa M, Turner ML, Wood GS., International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1053-63;
14. Jones D, Dang NH, Duvic M, Washington LT, Huh YO. Absence of CD26 expression is a useful marker for diagnosis of T-cell lymphoma in peripheral blood. *Am J Clin Pathol*. 2001 Jun;115(6):885-92;
15. Hussain I. Rangoonwala; Marco Cascella. Peripheral T-Cell Lymphoma, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 32965972 Bookshelf ID: NBK562301 Free Books & Documents;
16. Olsen E, Vonderheid E, and all, ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007 Sep 15;110(6):1713-22;
17. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, Sokol L, Jorgensen JL, Challagundla P, Dwyer KM, Zhang X, Kurman MR, Ballerini R, Liu L, Kim YH. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma *Blood*. 2015 Mar 19;125(12):1883-9. doi: 10.1182/blood-2014-09-600924. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605368 Free PMC article. *Clinical Trial*;





18. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, Whittaker S, Tokura Y, Vermeer M, Zinzani PL, Sokol L, Morris S, Kim EJ, Ortiz-Romero PL, Eradat H, Scarisbrick J, Tsiannakas A, Elmets C, Dalle S, Fisher DC, Halwani A, Poligone B, Greer J, Fierro MT, Khot A, Moskowitz AJ, Musiek A, Shustov A, Pro B, Geskin LJ, Dwyer K, Moriya J, Leoni M, Humphrey JS, Hudgens S, Grebennik DO, Tobinai K, Duvic M; MAVORIC Investigators. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Sep;19(9):1192-1204. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30379-6. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30100375 Free article. *Clinical Trial*;

19. Agency EM. Decizia Comisiei C(2016)6747 privind desemnarea produsului "Mogamulizumab" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului - 14.10.2016 [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161014136148/dec\\_136148\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161014136148/dec_136148_ro.pdf).] accessed jul 2021;

20. Agency EM. Decizia Comisiei C(2018)5404 privind transferul desemnării "Mogamulizumab" ca produs medicamentos orfan - 3.8.2018 [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180803142047/dec\\_142047\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180803142047/dec_142047_ro.pdf).] accessed jul 2021.

Raport finalizat la data de: 13.09.2021

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

