



**MINISTRY OF HEALTH
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES
AND MEDICAL DEVICES**

48, Av. Sanatescu St, sector 1, 011478 Bucharest

Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97

www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMIGATINIBUM

INDICAȚIA: monoterapia este indicată pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică

Data depunerii dosarului

02.04.2024

Număr dosar

10920

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: PEMIGATINIBUM
- 1.2. DC: Pemazyre 4,5 mg, 9 mg și 13,5 mg comprimate
- 1.3. Cod ATC: L01EN02
- 1.4. Data eliberării APP: 26.03.2021
- 1.5. Deținătorul de APP: Incyte Biosciences Distribution B.V.-Țările de Jos
- 1.6. Tip DCI: statut de orfan
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului pentru Pemazyre :

Forma farmaceutică	comprimate
Concentrație	4,5 mg, 9 mg și 13,5 mg
Calea de administrare	orală
Marime ambalaj	Blister din PVC/Al care conține 14 comprimate

- 1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. AR 2538/12.02.2024, pentru Pemazyre:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	33309,7 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	167,117 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Pemazyre :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Monoterapia cu Pemazyre este indicată pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică.	Doza recomandată este de 13,5 mg pemigatinib administrat o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie.	N.A.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Doza de pemigatinib este identică la vârstnici și la adulți tineri .

Insuficiență renală

Ajustarea dozei nu este necesară pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată sau boală renală în stadiu terminal (ESRD)

în hemodializă. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, doza pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 4,5 mg o dată pe zi.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, doza pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 4,5 mg o dată pe zi ..

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Pemazyre la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA COLANGIOCARCINOM (CCA)

Colangiocarcinomul (CCA) cuprinde un grup rar de neoplasme primare cu originea în căile biliare. Colangiocarcinoamele au fost în mod tradițional clasificate în colangiocarcinoame intrahepatice (iCCA) sau extrahepatice (eCCA) în funcție de originea lor anatomică. Colangiocarcinoamele extrahepatice pot fi subdivizate în continuare în perihilare (pCCA) și distale (dCCA), în funcție de localizarea lor relativă față de ductul cistic. Colangiocarcinoamele intrahepatice reprezintă a doua cea mai comună cauză de cancer hepatic primar, după carcinomul hepatocelular. Colangiocarcinoamele extrahepatice perihilare reprezintă până la 60% din totalul colangiocarcinoamelor, iar cele intrahepatice, mai puțin de 10% din tumorile primare ale căilor biliare. Colangiocarcinoame intrahepatice (iCCA) și cele extrahepatice (eCCA) prezintă caracteristici epidemiologice, clinice, moleculare și genetice distincte.

Colangiocarcinoamele sunt de obicei asimptomatice în stadiile incipiente. Cel mai frecvent simptom al colangiocarcinoamelor extra-hepatice este icterul, datorat obstrucției tractului biliar. În iCCA, icterul este mai puțin frecvent și în mare parte asociat cu boala avansată. Alte simptome ale bolii avansate includ astenia, dureri abdominale, indispoziție, greață, anorexie și pierdere în greutate. iCCA este o descoperire incidentală în aproximativ 20–25% din cazuri. La pacienții cu ciroză, supravegherea cu ultrasunete pentru carcinomul hepato-celular permite diagnosticul iCCA. Tehnicile de imagistică, cum ar fi ultrasonografia, ultrasonografia cu contrast (CEUS), CT și RMN, joacă un rol cheie în managementul CCA în ceea ce privește diagnosticul, stadializarea, urmărirea și evaluarea răspunsului la tratament. Deoarece nu există un metodă radiologică specifică pentru diagnosticul CCA, examenul histopatologic sau citologic este obligatoriu pentru confirmarea diagnosticului.

Carcinogeneza este mediată de interacțiunea dintre multiple procese celulare, implicând citokine proinflamatorii, acizi biliari, activare aberantă a receptorilor de semnalizare celulară și proliferare celulară crescută. Deși activarea căilor de semnalizare precum RAS-MAPK este comună pentru subtipurile de CCA, există o heterogenitate în expresia altor proteine de semnalizare. În iCCA, identificarea expresiei aberante a proteinelor cheie (inclusiv IDH [izocitrat dehidrogenază] și FGFR2 [receptor de factor de creștere a fibroblastelor 2]) a condus la dezvoltarea de terapii țintite noi. În mod invers, pCCA și dCCA prezintă frecvențe

mai mari ale mutațiilor în KRAS, TP53 și mutații ELF3. Această variație în biologia mutațională subiacentă ar putea contribui la disparitatea în tendințele de mortalitate între subtipuri. Fuziunile și rearanjamentele FGFR2 sunt puse în evidență aproape exclusiv în colangiocarcinomul intrahepatic, apărând la 10–16% dintre pacienți. Prin urmare, în plus față de alte agenți țintiți, inhibitorii FGFR suscită interes ca terapii potențiale pentru colangiocarcinom

Opțiuni de tratament pentru pacienții cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat

Chirurgia este în prezent singurul tratament curativ pentru colangiocarcinom; totuși, chirurgia este o opțiune pentru doar aproximativ 35% din pacienți și, dintre cei care suferă o rezecție potențial curativă, aproximativ 35% recidivează ulterior în decurs de 2 ani.

Tratamentul standard de primă linie pentru colangiocarcinomul local avansat sau metastatic este reprezentat de gemcitabina plus cisplatină. Nu există un standard de îngrijire stabilit după eșecul chimioterapiei de primă linie, iar eficacitatea regimurilor de chimioterapie de linia a doua pentru cancerul biliar avansat rămâne scăzută. Conform ghidului ESMO4, pot fi folosite combinații de tipul celor FOLFOX sau 5-Fluorouracil (5-FU) combinat cu nano-liposomal irinotecan (nal-iri) Evidența pentru terapiile bazate pe irinotecan este în prezent limitată. Prin urmare, există în continuare o nevoie urgentă de dezvoltare a unor terapii noi, în special pentru pacienții care nu au o alterare genomică care poate fi țintită. Aproape 40% dintre pacienții cu colangiocarcinom au modificări genetice care sunt ținte potențiale pentru medicina de precizie. Prin urmare, analiza moleculară ar trebui efectuată înainte sau în timpul terapiei de primă linie pentru a evalua opțiunile pentru linii de tratament a doua și superioare cât mai devreme posibil în boala avansată. Studiile clinice de fază II au documentat eficacitatea clinică a inhibitorilor receptorului factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR) la pacienții cu CCA ,cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor, raportând rate de răspuns obiectiv între 20% și 40%, supraviețuirea fără progres mediană de aproximativ 7 luni și supraviețuirea globală mediană de aproximativ 12-17 luni. În cazul în care sunt disponibili, inhibitorii FGFR sunt recomandați pentru tratamentul pacienților cu fuziuni FGFR2 al căror boală a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică.

Cele mai frecvente reacții adverse au fost hiperfosfatemie (60,5%), alopecie (49,7%), diaree (46,9%), toxicitate la nivelul unghiilor (44,9%), oboseală (43,5%), greață (41,5%), disgeusie (40,8%), stomatită (37,4%), constipație (36,7%), gură uscată (34,0%), ochi uscați (27,9%) și artralgie (25,9%) hipofosfatemie (23,1%), piele uscată (21,8) și sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (16,3 %).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost hiponatremia (2,0%) și creșterea creatininei din sânge (1,4%). Nicio reacție adversă gravă nu a dus la reducerea dozei de pemigatinib. O reacție adverse gravă de hiponatremie (0,7 %) a dus la întreruperea dozei. O reacție adversă gravă a creșterii creatininei din sânge (0,7



%) a dus la întreruperea administrării dozei. Tulburările oculare grave au fost dezlipirea retinei (0,7%), neuropatia optică non-arteritică (0,7 %) și ocluzia arterei retiniene (0,7 %).

Nu există un sistem de stadializare standard pentru CCA. În ciuda faptului că oferă o clasificare clinic semnificativă corelată cu prognosticul, clasificarea TNM actuală are unele limitări. În primul rând, are o capacitate limitată de discriminare între tumori T2 și T3 în iCCA rezecate chirurgical. În al doilea rând, deși dimensiunea a fost inclusă ca factor prognostic valoarea de cut-off luată în considerare este 5 cm în tumori T1. Mai mulți autori au arătat că o valoare de cut-off de 2 cm ar putea identifica tumori foarte timpurii cu o probabilitate foarte mică de diseminare și supraviețuire pe termen lung cu rate scăzute de recurență. În cele din urmă, clasificarea TNM nu ia în considerare factori prognostici relevanți precum prezența simptomelor legate de cancer (cum ar fi durerea abdominală sau starea de rău) sau gradul de afectare a funcției hepatice.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

INCYTE BIOSCIENCES DISTRIBUTION B.V. a depus la 21 noiembrie 2019 o cerere de autorizație de punere pe piață la Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) pentru PEMAZYRE (DCI Pemigatinibum), prin procedura centralizată care intră sub incidența articolului 3 alineatul (1) și a punctului 4 din anexa din Regulamentul (CE) nr. 726/2004. Eligibilitatea la procedura centralizată a fost convenită de către EMA/CHMP la 2 ianuarie 2020. Solicitantul a depus cererea pentru următoarea indicație: tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică.

Opinia pozitivă a CHMP a fost publicată în 28 ianuarie 2021.

PEMAZYRE (pemigatinib), a fost desemnat ca medicament orfan EU/3/18/2066 la 19 iulie 2018 în următoarea afecțiune: tratamentul cancerului de căi biliare.

Ca urmare a avizului pozitiv al CHMP privind această autorizație de introducere pe piață, Comitetul a revizuit și re-aprobat desemnarea PEMAZYRE ca medicament orfan în indicația aprobată.

Cancerul tractului biliar (CTB) cuprinde un grup heterogen de carcinoame invazive care au ca punct de plecare stratul epitelial interior al vezicii biliare și a căilor biliare, majoritatea fiind adenocarcinoame (peste 90%). Ele sunt subclasificate în subtipuri anatomice cu caracteristici specifice.

4. LOCUL PEMAZYRE ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU COLANGIOCARCINOM

Pemigatinib este un inhibitor de kinază al FGFR1, 2 și 3 care inhibă fosforilarea FGFR și semnalează și scade viabilitatea celulară în celulele care exprimă modificări genetice FGFR, inclusiv mutații ale punctelor, amplificări și fuziuni sau rearanjări. Fuziunile/rearanjările FGFR2 sunt factori puternici de creștere oncogenici și sunt cea mai frecventă modificare a FGFR care are loc aproape exclusiv la 10-16% din colangiocarcinomul intrahepatic (CCA).

Eficacitate și siguranța clinică

Studiul FIGHT-202 a fost un studiu multicentric, în regim deschis, cu un singur braț de tratament, pentru evaluarea eficacității și siguranței Pemazyre la pacienții tratați anterior cu colangiocarcinom avansat local/metastatic sau chirurgical. Populația de eficacitate constă din 108 pacienți (107 pacienți cu boală intrahepatică) care au progresat după cel puțin 1 terapie anterioară și care au avut fuziunea sau rearanjarea FGFR2, conform determinării efectuate la un laborator central.

Pacienții au primit Pemazyre în cicluri de 21 de zile, constând din 13,5 mg o dată pe zi doză orală unică timp de 14 zile, urmată de 7 zile de terapie. Pemazyre a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Rezultatele majore privind eficacitatea au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului (DR), așa cum este stabilit de comisia independentă de analiză (CIA) conform criteriilor RECIST v1.1.

Vârsta mediană a fost de 55,5 ani (interval: 26 până la 77 de ani), 23,1% au avut ≥ 65 ani, 61,1% au fost femei și 73,1% au fost caucazieni. Majoritatea (95,4%) pacienților au avut un status inițial de performanță al Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (ECOG) de 0 (42,6%) sau 1 (52,8%). Toți pacienții au avut cel puțin 1 rundă anterioară de terapie sistemică, 27,8% au avut 2 runde anterioare de terapie, iar 12,0% au avut 3 sau mai multe runde anterioare de terapie. Nouăzeci și șase la sută dintre pacienți au primit anterior tratament pe bază de platină, inclusiv 78% cu gemcitabină/cisplatin anterior.

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în tabelul 1.

Durata mediană a răspunsului a fost de 2,69 luni (interval 0,7 – 16,6 luni).

Tabelul 1 Rezultatele eficacității

	Cohorta A (fuziune sau rearanjare FGFR2) Populație evaluabilă privind eficacitatea (N = 108)
RRG, % (ÎI 95%)	37,0 % (27,94, 46,86)
Răspuns complet (N)	2,8% (3)
Răspuns parțial (N)	34,3% (37)
Durată mediană a răspunsului (luni) (ÎI 95%) ^a	9,13 (6,01; 14,49)
Estimări Kaplan-Meier ale duratei răspunsului (ÎI 95%)	
3 luni	100,0 (100,0; 100,0)
6 luni	67,8 (50,4; 80,3)
9 luni	50,5 (33,3; 65,4)
12 luni	41,2 (24,8; 56,8)

RRO - CR+PR

ÎI = interval de încredere

Notă: Datele provin din CIA conform criteriilor RECIST v1.1, iar răspunsurile complete și parțiale sunt confirmate.

^a ÎI de 95% a fost calculat folosind metoda Brookmeyer și Crowley

Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență HAS, la data de 21 iulie 2021, ca urmare a evaluării medicamentului cu DC Pemazyre 4,5 mg, 9 mg și 13,5 mg comprimate (DCI PEMIGATINIBUM) consideră că beneficiul clinic este scăzut pentru indicația: " *monoterapia cu Pemazyre este indicată pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom intrahepatic local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică, neeligibil pentru chimioterapia cu FOLFOX*"

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare a tehnologiei TA722 publicat la data de 25 august 2021, pemigatinibum este recomandat, în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după terapia sistemică la adulți.

Tratamentul actual pentru colangiocarcinomul avansat cu o fuziune sau rearanjare FGFR2 care a progresat după terapia sistemică este controlul simptomelor, cu sau fără chimioterapie cu acid folic modificat, 5-fluorouracil și oxaliplatin (mFOLFOX)

Dovezile clinice dintr-un studiu sugerează că pemigatinibml poate fi mai eficient decât tratamentele actuale. Acest lucru este incert deoarece studiul nu a comparat direct pemigatinibum cu controlul simptomelor sau mFOLFOX. Dar cancerul este rar. Aceasta înseamnă că numărul de persoane care ar putea lua parte la un studiu este mic, ceea ce face dificilă colectarea de date comparative solide. Deci, incertitudinea este considerată acceptabilă.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Scottish Medicines Consortium (SMC) și-a finalizat evaluarea produsului de mai sus în 14 ianuarie 2022 și, acceptat pentru utilizare în NHSScotland.

Într-un studiu de fază II, cu un singur braț, pemigatinibum a demonstrat activitate antitumorală la pacienții cu colangiocarcinom avansat/metastatic sau nerezecabil chirurgical cu fuziune sau rearanjare FGFR2, care au progresat după o linie de terapie sistemică anterioară.

5. PRECIZARI DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC **PEMIGATINIBUM** cu DC **Pemazyre 4,5 mg, 9 mg și 13,5 mg comprimate**, pentru indicația terapeutică: *"monoterapia cu Pemazyre este indicată pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică"*, conform criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre 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.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE ȘI Marea Britanie- prezentat în scop informativ

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC **PEMIGATINIBUM** cu DC **Pemazyre 4,5 mg, 9 mg și 13,5 mg comprimate**, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 15 state, din Uniunea Europeană și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Spania, Suedia, respectiv Marea Britanie.

6. 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 afecțiune 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
TOTAL PUNCTAJ	70

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul **DCI PEMIGATINIBUM** cu **DC Pemazyre 4,5 mg, 9 mg și 13,5 mg comprimate** pentru indicația: *"monoterapia cu Pemazyre este indicată pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică"*, 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, Secțiunea C2**.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul **DCI PEMIGATINIBUM** cu **DC Pemazyre 4,5 mg, 9 mg și 13,5 mg comprimate** pentru indicația: *"monoterapia cu Pemazyre este indicată pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică"*.

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. Vithayathil M, Khan SA. Current epidemiology of cholangiocarcinoma in Western countries. *J Hepatol.* 2022;77(6):1690-1698. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.022
2. Banales JM, Marin JGG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):557-588. doi:10.1038/s41575-020-0310-z
3. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2024 Jan;25(1):e3]. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):671-684. doi:10.1016/S1473-2045(20)30109-1
4. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gastrointestinal-cancers/clinical-practice-guideline-biliary-tract-cancer>
5. https://www.ema.europa.eu/ro/documents/product-information/pemazyre-epar-product-information_ro.pdf
6. RCP Pemazyre (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230726159704/anx_159704_ro.pdf)

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu