



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ENFORTUMABUM VEDOTINUM

INDICAȚIE: administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer urotelial în stadiul local avansat sau metastazat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pe bază de platină și un inhibitor al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate 1 sau un inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate

Data depunerii dosarului

28.10.2024

Numărul dosarului

33764

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ENFORTUMABUM VEDOTINUM

1.2. DC: Padcev 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Padcev 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FX13

1.4 Data eliberării APP: 13 aprilie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Astellas Pharma Europe B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: enre, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	
Concentrație	20 mg	30 mg
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă	
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 fl. x 20 mg pulb.pt.conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl. x 30 mg pulb.pt.conc.pt.sol.perf.

1.8. Preț aprobat conform avizului Ministerului Sănătății nr. AR 14524/30.08.2024 :

Mărimea ambalajului	Cutie x 1 fl. x 20 mg pulb.pt.conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl. x 30 mg pulb.pt.conc.pt.sol.perf.
Concentrație	20 mg	30 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	2611,22 lei	3881,21
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2611,22 lei	3881,21

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Padcev administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pe bază de platină și un inhibitor al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate 1 sau un inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Padcev trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice. Înainte de inițierea tratamentului trebuie asigurat abord venos adecvat.

Doză recomandată



În monoterapie, doza recomandată de enfortumab vedotin este de 1,25 mg/kg (până la maxim 125 mg pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg), administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 30 de minute în Zilele 1, 8 și 15 dintr-un ciclu de 28 de zile, până la progresia bolii sau până la un nivel inacceptabil de toxicitate.

Mod de administrare

Padcev este indicat pentru administrare intravenoasă. Doza recomandată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute. Enfortumab vedotin nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau prin injectare în bolus.

Tabelul 1. Reducerea dozei recomandate de enfortumab vedotin în cazul apariției reacțiilor adverse

Ajustări ale dozei

Tabelul 2. Întreruperea administrării, reducerea dozei sau oprirea administrării de enfortumab vedotin la pacienții cu cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat



*Toxicitatea a fost evaluată conform criteriilor aferente evenimentelor adverse stabilite conform terminologiei comune a Institutului Național pentru Cancer versiunea 5.0 (NCI-CTCAE v5.0), unde gradul 1 reprezintă o formă ușoară, gradul 2 reprezintă o formă moderată, gradul 3 reprezintă o formă severă și gradul 4 reprezintă o formă care pune viața în pericol

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară [clearance-ul creatininei (CICr) > 60 – 90 ml/min], moderată (CICr 30 – 60 ml/min) sau severă (CICr 15 – <30 ml/min). Enfortumab vedotin nu a fost evaluat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (CICr > 15 ml/min).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară [valoarea bilirubinemiei totale cuprinsă între 1 și $1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) și orice valoare a AST sau valoarea totală a bilirubinemiei \leq LSN și AST $>$ LSN]. Enfortumab vedotin a fost evaluat numai la un număr limitat de pacienți cu insuficiență hepatică moderată și severă. Este de așteptat ca insuficiența hepatică să crească expunerea la MMAE (medicament citotoxic); prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților, în vederea identificării eventualelor reacții adverse. Din cauza numărului redus de date la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza.

Copii și adolescenți

Utilizarea enfortumab vedotin nu este relevantă la copii și adolescenți pentru indicația de cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Astellas Pharma SRL, a solicitat evaluarea medicamentului cu DC Padcev 20 mg și 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI ENFORTUMABUM VEDOTINUM) pentru indicația terapeutică „Padcev administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer urotelial în stadiul local avansat sau metastazat cărora li s-a administrat

anterior chimioterapie pe bază de platină și un inhibitor al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate 1 sau un inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.7 : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

Cancerul urotelial – prezentare clinică, epidemiologie, management și tratament

Cancerul urotelial (UC) reprezintă o malignitate agresivă care determină decesul a mai mult de 220000 de pacienți anual (Bladder Globocan Factsheet, 2022). UC cu originea la nivelul vezicii urinare reprezintă 90% din toate cazurile de UC, în timp ce restul provin din alte părți ale tractului urinar.

Epidemiologia cancerului de vezică urinară arată o predominanță masculină clară, iar ratele de incidență și mortalitate diferă în funcție de țara europeană, probabil din cauza diferențelor de factori de risc, de detectare și de disponibilitate a tratamentelor.

UC este o boală progresivă cu un subgrup de pacienți care prezintă sau progresează la UC local avansat sau metastatic. UC metastatică netratată este asociată cu un timp mediu de supraviețuire care depășește rar 3 până la 6 luni. În cazul pacienților tratați cu un regim care conține cisplatină ca tratament de primă linie, OS mediană este de aproximativ 12 până la 14 luni și rata mortalității la 5 ani depășește 85%. UC prezintă cea mai mare rată de recurență dintre tumorile solide și este a doua cauză de deces în cancerurile genito-urinare. În ciuda progreselor recente în înțelegerea fiziopatologiei bolii, gestionarea pacienților cu UC rămâne o problemă dificilă din punct de vedere clinic.

Aproximativ 4% dintre pacienți prezintă UC metastatică la momentul diagnosticului. În ciuda frecvenței scăzute a bolii de novo, aproximativ jumătate dintre pacienții cu UC avansată local progresează la boală metastatică în decurs de doi ani de la cistectomie. Cel mai frecvent simptom de prezentare este hematuria nedureroasă, observată la > 80% dintre pacienți. De asemenea, alți pacienți pot prezenta simptome iritative, cum ar fi disurie, frecvență sau urgență. Simptomele metastazelor, cum ar fi durerea osoasă sau în flanc, sunt rare.

Managementul bolii

Tratamentul standard de primă linie pentru pacienții apti cu o funcție renală bună este chimioterapia combinată pe bază de cisplatină. Cele mai utilizate regimuri sunt GemCis sau metotrexat, vinblastină, doxorubicină și cisplatină (MVAC) sau MVAC dose-dense, care a demonstrat valori ale OS mediane de 12-14 luni. Pacienții care nu sunt eligibili pentru administrarea cisplatinei, prezintă cel puțin unul dintre următoarele criterii: PS > 1, rata de filtrare glomerulară (GFR) ≤ 60 ml/min, pierdere audiometrică de grad ≥ 2, neuropatie periferică și insuficiență cardiacă de clasă III New York Heart Association (NYHA), care cuprinde peste 50% dintre pacienții cu cancer de vezică urinară.

Gemcitabina și carboplatina (GemCarbo) au reprezentat mult timp tratamentul sistemic standard pentru pacienții neeligibili pentru cisplatină, pe baza rezultatelor de eficacitate ale unui RCT de fază 2/3, unde GemCarbo a fost mai eficient (rata de răspuns globală (ORR) 42% vs 30%) cu o toxicitate mai mică decât metotrexat/carboplatin/vinblastină. Pembrolizumab și atezolizumab sunt aprobate de FDA și de Agenția Europeană pentru Medicamente pentru tratamentul de primă linie la pacienții neeligibili pentru cisplatină, dar numai pentru cei ale căror tumori exprimă PD-L1.

Singura chimioterapie aprobată ca tratament de linia a doua în Europa a fost vinflunina. Aprobarea s-a bazat pe un RCT de faza 3, arătând un ORR de 8,6% și un profil de siguranță favorabil. O altă strategie este reprezentată de reluarea chimioterapiei la foștii pacienți sensibili la cisplatină, dacă progresia a avut loc la cel puțin 6-12 luni după chimioterapia combinată de primă linie pe bază de cisplatină. În prezent, vinflunina este rezervată pacienților cu contraindicații la imunoterapie sau ca tratament de linia a treia sau ulterioare.

Cel mai recent, imunoterapia de linia a doua cu inhibitori ai punctelor de control PD-1/PD-L1 a fost stabilită și este încă studiată ca terapie standard de linia a doua. Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab și durvalumab au demonstrat eficacitate și siguranță similare în studiile de faza 1-3 de linia a doua. Un RCT de fază 3 cu pembrolizumab, un inhibitor PD-1, a arătat un beneficiu semnificativ al OS față de chimioterapie (paclitaxel, docetaxel sau vinflunină, 10,3 vs 7,4 luni, HR: 0,73; 95% CI: 0,59–0,91), ducând la aprobare. Beneficiul a fost independent de nivelurile de expresie PD-L1, dar în concordanță cu o urmărire mai lungă.

Ghidurile ESMO actualizate 2024 de tratament al cancerului urotelial (Fig.1) recomandă enfortumab vedotin – pembrolizumab ca terapie preferată de linia 1 pentru tratamentul UC avansat/metastatic, indiferent de eligibilitatea pentru compușii platinei. În cazul progresiei bolii, se pot recomanda ca terapii de linia a 2-a ChT standard pe bază de platină fără terapia de întreținere cu Avelumab, sau tratamentul cu Erdafitinib.

Pentru pacienții care nu pot primi enfortumab vedotin-pembrolizumab se recomandă tratamentul cu nivolumab + până la șase cicluri de gemcitabină - cisplatină (numai dacă cisplatină este eligibilă), sau până la șase cicluri de gemcitabină + cisplatină sau carboplatină, urmată de avelumab ca întreținere, în cazul tumorilor care nu progresează. În cazul progresiei bolii, se recomandă pembrolizumab sau atezolizumab, iar ulterior progresiei pe aceste terapii de linia a 2-a și pe terapia de menținere cu avelumab se recomandă ca terapii de linia a 3-a: erdafitinib (la pacienții cu mutații ADN FGFR care au fost tratați anterior cu ChT și un ICI), enfortumab vedotin sau sacituzumab govitecan (la pacienții tratați anterior cu ChT și un ICI). De asemenea, taxanii sau vinflunina pot fi utilizați off-label ca terapii de linia a 3-a, însă din punct de vedere istoric, doar aproximativ 10% dintre pacienți răspund după chimioterapia pe bază de platină, indiferent dacă au primit anterior inhibitori PD-1/PD-L1.

Pentru pacienții cu progresie după enfortumab vedotin - pembrolizumab, pot fi luate în considerare pentru terapia de linia a treia și a patra, tratamentele neadministrare anterior.

Ghidurile NCCN 2024 de tratament al UC (Figurile 2 și 3) recomandă enfortumab vedotin ca terapie sistemică de linia a 2-a pentru UC local avansat/metastatic ca regim alternativ preferat în cazul pacienților cărora li s-a administrat anterior ChT (pe bază de platină) sau altă chimioterapie și respectiv, ca regim preferat de linia a 2-a pentru pacienții naivi la chimioterapie și neeligibili pentru cisplatină, cărora li s-a administrat anterior un ICI, precum și ca terapie sistemică preferată de linie ulterioară pentru boala local avansată sau metastatică.

Pentru pacienții care au primit o chimioterapie de primă linie care conține platină, urmată de un inhibitor al punctelor de control imunitare, enfortumab vedotin este recomandat ca regim preferat de linia a 3-a.



Figura 1. Managementul pacienților cu cancer urotelial metastatic – ESMO actualizat 2024

Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or treatment modalities; white: other aspects of management; ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; UC, urothelial carcinoma.

^aFDA approved; not EMA approved.

^bRechallenge with single-agent ICI is not encouraged without further evidence [V, D].

^cIn tumours with selected FGFR DNA fusions and mutations.

^dEnfortumab vedotinepembrolizumab is preferred over platinum-based ChT irrespective of platinum eligibility.

^eESMO-MCBS v1.110 was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMO-MCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^fThis should be assessed within 10 weeks of completion of ChT.

^gRechallenge with platinum-based ChT may be considered if progression occurred 12 months after the end of previous platinum-based ChT or 12 months after the end of previous platinum-based ChT and maintenance avelumab.

^hPlatinum doublets to be considered if the treatment-free interval from the last platinum-based ChT is >1 year.

ⁱTo be considered when other therapies are not available.

Astfel, luând în considerare recomandările ghidurilor de tratament al UC avansat/metastatic, enfortumab vedotin (Padcev) ca monoterapie:

- este un tratament de linia a treia după chimioterapia pe bază de săruri de platină și un anti PD-1 sau un anti PD-L1 la pacienții cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic;

- este un tratament de linia a doua după tratamentul de întreținere cu avelumab (Bavencio), indiferent de eligibilitatea pentru terapia anterioară cu compușii platinei.

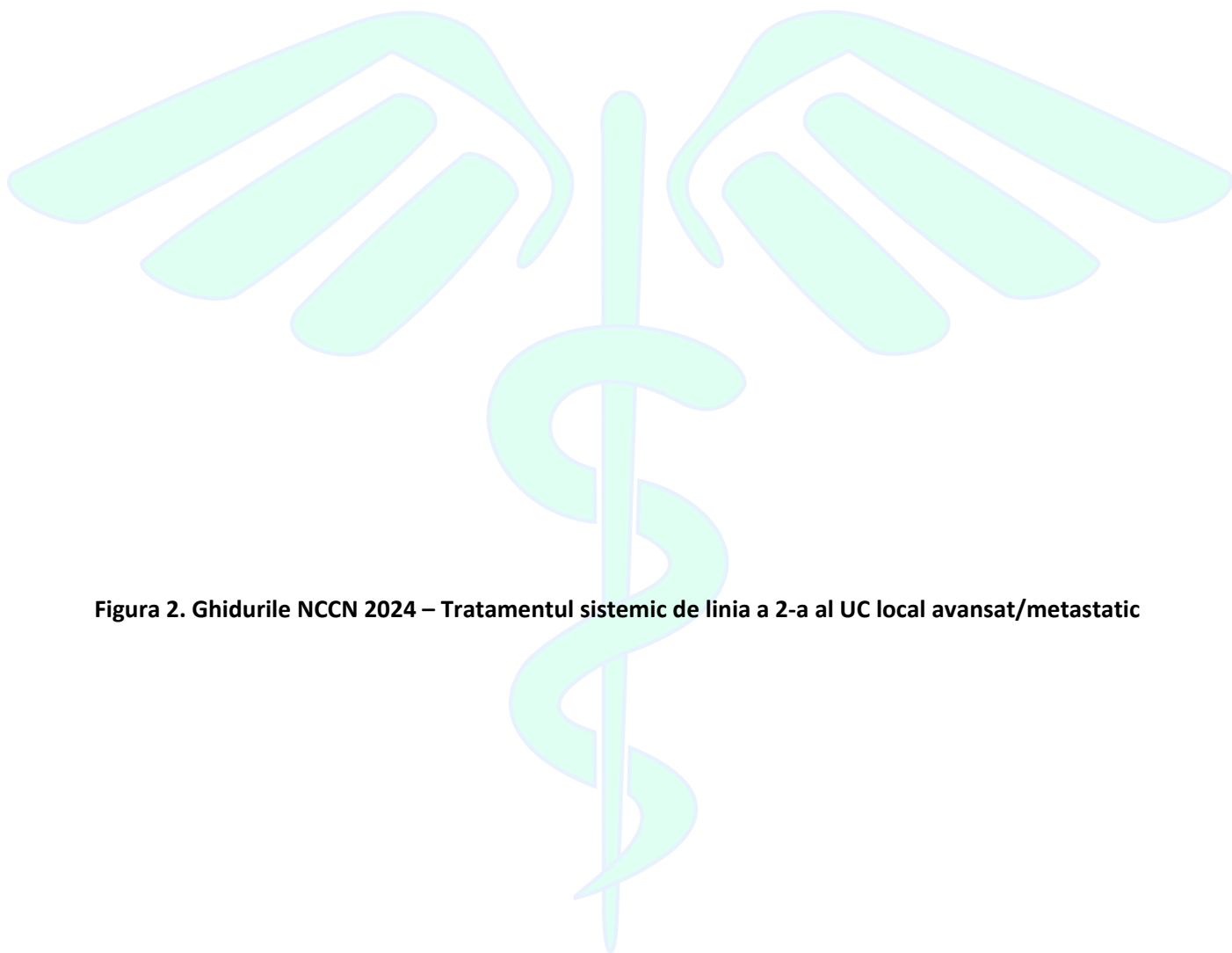


Figura 2. Ghidurile NCCN 2024 – Tratamentul sistemic de linia a 2-a al UC local avansat/metastatic

Figura 3. Ghidurile NCCN 2024 – Tratamentul sistemic de linia a 3-a și ulterioare al UC local avansat/metastatic

Eficacitate și siguranță clinică – Studiul EV-31

Eficacitatea Padcev administrat în monoterapie a fost evaluată în cadrul studiului EV-301, un studiu deschis, randomizat, multicentric, de fază 3 la care au participat 608 pacienți cu cancer urotelial în stadiu local avansat sau metastazat, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pe bază de săruri de platină și un inhibitor al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate 1 (PD-1) sau un inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1).

Criteriul principal final de evaluare al studiului a fost Supraviețuirea Globală (OS) și criteriile secundare finale de evaluare au inclus Supraviețuirea Fără Progresie (PFS) și Rata de Răspuns Obiectiv (ORR) [PFS și ORR au fost evaluate de investigator folosind RECIST v1.1]. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie enfortumab vedotin 1,25 mg/kg în Zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile, fie una dintre următoarele chimioterapii, în funcție de decizia investigatorului: docetaxel 75 mg/m² (38%), paclitaxel 175 mg/m² (36%) sau vinflunin 320 mg/m² (25%) în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă au prezentat metastaze SNC active, neuropatie senzitivă sau motorie de gradul ≥ 2 activă, istoric cunoscut de infectare cu virusul imunodeficienței umane (HIV 1 sau 2), hepatită B sau C activă sau diabet zaharat necontrolat, definit prin HbA1c $\geq 8\%$ sau HbA1c $\geq 7\%$, cu simptome de diabet asociate. Vârsta medie a fost 68 ani (interval: 30 până la 88 ani), 77% dintre pacienți au fost bărbați, iar majoritatea pacienților au fost caucazieni (52%) sau asiatici (33%). Toți pacienții au avut un status de performanță ECOG inițial de 0 (40%) sau 1 (60%). **Nouăzeci și cinci la sută (95%) dintre pacienți aveau cancer urotelial metastazat și 5% aveau cancer urotelial local avansat.** 80% dintre pacienți au prezentat metastaze viscerale, iar 31% dintre pacienți aveau metastaze hepatice. Șaptezeci și șase la sută dintre pacienți aveau carcinom urotelial/ histologie de carcinom cu celule tranziționale (CCT), 14% aveau carcinom celular mixt și aproximativ 10% aveau alte variante histologice.

Un număr de 561 (92,3%) pacienți au fost tratați chirurgical anterior și 199 (32,7%) pacienți au primit radioterapie. Aproximativ trei sferturi dintre pacienți (75,8%) au primit două linii anterioare de tratament sistemic în stadiul avansat local sau metastatic, 12,5% au primit cel puțin 3 linii și 11,7% au primit o singură linie. Cincizeci și doi la sută (314) dintre pacienți au fost tratați anterior cu inhibitor PD-1, 47% (284) au fost tratați anterior cu inhibitor PD-L1, iar încă 1% (9) dintre pacienți au fost tratați anterior atât cu inhibitor PD-1, cât și cu inhibitor PD-L1. Doar 18% (111) dintre pacienți au răspuns la terapia anterioară cu inhibitor PD-1 sau PD-L1. 63% (383) dintre pacienți au fost tratați anterior cu scheme terapeutice pe bază de cisplatină, 26% (159) au fost tratați anterior cu scheme terapeutice pe bază de carboplatină, iar 11% (65) dintre pacienți au fost tratați anterior atât cu scheme terapeutice cu cisplatină, cât și cu scheme terapeutice cu carboplatină.

Obiectivul primar a fost evaluat în populația ITT (n=608). După o urmărire mediană de 11,1 luni, durata mediană a supraviețuirii globale a fost de 12,88 luni [IC 95%: 10,58 - 15,21 luni] în grupul enfortumab vedotin (EV)

față de 8,97 luni [IC 95%: 8,05 - 10,74 luni] în grupul cu chimioterapie (HR = 0,702 [95% CI: 0,556 - 0,886] (p= 0,00142)), un câștig absolut de 3,91 luni în favoarea grupului enfortumab vedotin (Figura 4).

Figura 4. Supraviețuirea globală prin metoda Kaplan Meier (ITT) – analiză primară (populația ITT)

La analiza exploratorie după 24 de luni de urmărire au fost evidențiate următoarele rezultate ale obiectivelor secundare ierarhizate:

- Supraviețuirea mediană fără progresia bolii, PFS (primul obiectiv secundar ierarhizat) a fost de 5,55 luni [IC 95%: 5,32 - 5,82] în grupul EV față de 3,71 luni [IC 95%: 3,52 - 3,94] în grupul cu chimioterapie, cu un câștig absolut de 1,84 luni în favoarea grupului EV.
- Rata de răspuns obiectiv (al doilea criteriu ierarhic secundar) a fost de 40,6% (117/288); [95% CI: 34,90 - 46,54] cu enfortumab vedotin versus 17,9% (53/296); [IC 95%: 13,71 - 22,76] cu chimioterapie (p unilateral < 0,001).
- Rata de control a bolii (al treilea criteriu ierarhic secundar) a fost de 71,9% (207/288); [95% CI: 66,30 - 76,99] sub enfortumab vedotin versus 53,4% (158/296); [95% CI: 47,52 - 59,17] sub chimioterapie (p unilateral < 0,001).
- Durata mediană a răspunsului a fost de 7,39 luni [IC 95%: 5,59 - 9,46] în grupul EV și de 8,11 luni [IC 95%: 5,65 - 9,56] în grupul cu chimioterapie.

Toleranță – analiza exploratorie după 24 luni de urmărire

La data cut-off 30 iulie 2021, durata mediană (min-max) a tratamentului a fost de 4,99 luni (0,5 – 29,9 luni) pentru grupul EV și 3,45 luni (0,2 -26,4 luni) pentru grupul cu chimioterapie. Întreruperea definitivă a tratamentului după apariția unui EA a fost raportată la 56 de pacienți (18,9%) din grupul EV și la 54 de pacienți (18,6%) din grupul

cu chimioterapie. Principala cauză a întreruperii tratamentului a fost neuropatia senzorială periferică (3,7% în grupul EV versus 2,4% în grupul cu chimioterapie).

În total, 72,6% (215/296) au raportat cel puțin un EA de grad ≥ 3 în grupul EV față de 67,4% (196/291) în grupul cu chimioterapie. În grupul EV, cele mai frecvente reacții adverse de grad ≥ 3 ($\geq 5\%$ la unul dintre brațe) au fost **erupțiile cutanate maculopapulare (7,4% vs. 0% în grupul cu chimioterapie)**, oboseala (7,4% vs. 0% în grupul cu chimioterapie), **hiperglicemia (7,1% vs. 1,0%)**, scăderea numărului de neutrofile (7,1% vs. 15,5%), anemie (6,4% vs. 12%), pierderea poftei de mâncare (5,4% vs. 2,4%) și **neuropatia senzorială periferică (5,1% vs. 2,1%)**.

În ceea ce privește decesele, 203 pacienți (68,6%) au decedat în grupul EV și 229 pacienți (78,7%) în grupul cu chimioterapie. Principala cauză raportată a decesului a fost progresia bolii în ambele grupuri. Dintre acești pacienți, din grupul EV, 21 de pacienți (7,1%) au avut un EA care a dus la deces, inclusiv 7 (2,4%) considerate legate de tratament conform investigatorului. În grupul cu chimioterapie, 16 pacienți (5,5%) au avut un EA care a dus la deces, inclusiv 3 (1,0%) considerate legate de tratament conform investigatorului.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 7 decembrie 2022 a acordat un **beneficiu important** medicamentului PADCEV 20 mg și 30 mg (enfortumab vedotin) ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic, care au primit anterior chimioterapie pe bază de platină și un inhibitor PD-1/PD-L1.

Luând în considerare:

- demonstrarea superiorității PADCEV (enfortumab vedotin) față de chimioterapie (taxani sau vinflunină), într-un studiu deschis de fază III, randomizat, în ceea ce privește supraviețuirea globală, cu o estimare a câștigului absolut de 3,91 luni, (HR = 0,702 [IC 95%: 0,556 - 0,886] și supraviețuirea fără progresie (diferență modestă de +1,84 luni),

- nevoile medicale în prezent insuficient acoperite de alternativele disponibile

și în pofida:

- unei creșteri a toxicității cu apariția evenimentelor adverse de grad ≥ 3 la 72,6% în grupul EV față de 67,4% în grupul cu chimioterapie, în special apariția toxicităților cutanate, hiperglicemiei și neuropatiilor senzoriale periferice,

- cazurilor raportate de toxicitate cutanată gravă, uneori fatală, observate în perioada acordării autorizației de tratament de ultimă instanță,

- lipsa demonstrării unei îmbunătățiri a calității vieții,

Comisia de Transparență consideră că PADCEV (enfortumab vedotin) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în strategia terapeutică pentru tratamentul pacienților cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic, care au primit anterior chimioterapie pe bază de săruri de platină și anti PD-1 sau un anti PD-L1.

NICE/SMC

Conform informațiilor de pe site-ul oficial, publicate la data de 15 iunie 2022, NICE nu poate face o recomandare cu privire la utilizarea în cadrul NHS a medicamentului enfortumab vedotin pentru tratamentul cancerului urotelial local avansat sau metastatic după chimioterapie care conține platină și un inhibitor PD-1 sau PD-L1 la pacienții adulți, datorită faptului că Astellas nu a furnizat dovezile necesare evaluării. Astellas a confirmat că este puțin probabil ca Padcev să ofere o utilizare rentabilă a resurselor NHS pentru această populație de pacienți, pe baza dovezilor existente.

La data de 10 iunie 2022, pe site-ul oficial SMC a fost publicată declarația autorității de reglementare, conform căreia Padcev nu este recomandat pentru a fi utilizat în cadrul NHS Scotland pentru tratamentul cancerului urotelial local avansat sau metastatic după chimioterapie care conține platină și un inhibitor PD-1 sau PD-L1 la pacienții adulți, deoarece deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a depus o solicitare de evaluare cu privire la acest produs pentru această indicație.

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A22-61/29.08.2022 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al enfortumab vedotin comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru indicația de la punctul 1.9, sunt prezentate în tabelul nr. 3 de mai jos.

Tabel nr. 3. Enfortumab vedotin - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Adulți cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic^b, care au primit anterior chimioterapie cu compuși ai platinei și un inhibitor PD-1 sau PD-L1 și care sunt eligibili pentru chimioterapie ulterioară</i>	<i>Monoterapia cu vinflunină sau cisplatină în asociere cu gemcitabină</i>	<i>Dovada unui beneficiu adițional minor^c</i>
<i>Adulți cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic, care au primit anterior chimioterapie cu compuși ai platinei și un inhibitor PD-1 sau PD-L1 și care nu sunt eligibili pentru chimioterapie ulterioară</i>	<i>BSC^d</i>	<i>Beneficiul adițional nu este dovedit</i>

a. Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.

b. Se presupune că domeniul de aplicare include pacienți al căror carcinom urotelial local avansat sau metastatic este inoperabil.

c. Doar pacienții cu ECOG PS de 0 sau 1 au fost incluși în studiul EV-301. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate la pacienții cu ECOG PS ≥ 2.

d. BSC este definită ca terapia care asigură cel mai bun tratament posibil, specific pacientului, optimizat, de susținere pentru a atenua simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții.

G-BA ia decizia finală cu privire la beneficiul adițional.

Astfel, conform deciziei G-BA publicată la data de 31.01.2023 pe site-ul oficial, există dovada unui **beneficiu adițional semnificativ** al enfortumab vedotin în raport cu terapia de comparație adecvată, pentru pacienții adulți cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic care au primit anterior chimioterapie cu compuși ai platinei și un inhibitor PD-1 sau PD-L1.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Enfortumabum vedotinum și DC Padcev 20 mg și 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în total în **16** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Bulgaria, Belgia, Cehia, Croația, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Irlanda, Luxemburg, Polonia, Slovenia, Spania și Suedia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Pe baza datelor prezentate la subcapitolul *Managementul bolii* și luând în considerare recomandările similare ale ghidurilor europene și americane de tratament al UC local avansat/metastatic, enfortumab vedotin (Padcev) ca monoterapie:

- este un tratament de linia a treia după chimioterapia pe bază de săruri de platină și un anti PD-1 sau un anti PD-L1 la pacienții cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic;
- este un tratament de linia a doua după tratamentul de întreținere cu avelumab (Bavencio), indiferent de eligibilitatea pentru terapia anterioară cu compușii platinei.

Luând în considerare faptul că taxanii și vinflunina ca terapii de linia a 2-a/a 3-a recomandate de ghiduri, nu au APP pentru tratamentul UC local avansat/metastatic, iar sacituzumab govitecan (Trodelvy) nu este autorizat de EMA pentru această indicație și erdafitinib (Balversa) nu este rambursat în Listă pentru indicația autorizată prin procedură centralizată de tratament al UC nerezecabil/metastatic cu modificări ale genei FGFR3/FGFR2 susceptibile, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament conținând un inhibitor PD-1/PD-L1, respectiv lipsa unei terapii rambursate de linia a 2-a și/sau a 3-a pentru tratamentul UC local avansat/metastatic care să respecte definiția



comparatorului, putem afirma faptul că **enfortumab vedotin (Padcev)** reprezintă singura terapie fără comparator relevant în Listă pentru tratamentul pacienților adulți cu UC local avansat/metastazat cărora li s-a administrat anterior ChT și un inhibitor PD-1/PD-L1.

Conform publicațiilor recente (11), carcinomul urotelial metastatic (mUC), prezent la 4% dintre pacienții diagnosticați recent, are încă un prognostic limitat, de aproximativ 13-15 luni.

Asocierea de metotrexat, vinblastină, doxorubicină și cisplatină (MVAC) au fost considerate similare, în ceea ce privește supraviețuirea globală (OS) pe termen lung și supraviețuirea fără progresie (PFS), cu gemcitabină-cisplatină (GC); cu toate acestea, deoarece MVAC prezintă mai multe efecte adverse, ultimul regim terapeutic este încă considerat strategia principală. UC a dovedit rate de răspuns de până la 50% la prima linie de chimioterapie; totuși, durata răspunsului este limitată și prognosticul este nefavorabil după progresie.

Regimurile pe bază de cisplatină au fost descrise de mult timp ca piatra de temelie a terapiei de primă linie a UC, cu o rată de răspuns global (ORR) de 50%, o PFS mediană de 7 luni, cu un pacient din cinci în viață la 5 ani de la diagnostic. Din păcate, aproximativ 30-50% dintre pacienții cu mUC nu sunt eligibili pentru cisplatină, adesea din cauza vârstei lor înaintate. Până de curând, singura alternativă susținută de date istorice a fost combinația de gemcitabină plus carboplatină, deși a prezentat rezultate inferioare în comparație cu cisplatină ca terapie de primă linie. În trecut, chimioterapiile cu un singur agent erau utilizate în mare măsură în a doua linie, în ciuda faptului că au prezentat beneficii nesatisfăcătoare din punct de vedere al rezultatelor. Vinflunina, de exemplu, poate oferi doar un avantaj mediu de supraviețuire de 2 luni în comparație cu BSC, cu un OS median de numai 7 luni. Terapiile combinate, cum ar fi MVAC, au atins un OS ceva mai lung, până la 11 luni, în ciuda toxicităților importante de gradul 3 sau 4.

Într-un studiu multicentric de fază II cu un singur braț, pembrolizumab (agent anti PD-1), a dus la un răspuns complet sau parțial de 24%, în timp ce 23% din pacienți au avut o boală stabilă drept cel mai bun răspuns, cu o tolerabilitate acceptabilă. Rezultatele pe termen lung ale studiului KEYNOTE-052 demonstrează rezultate durabile și remarcabile, cu un ORR de 28,6%, o durată medie de răspuns de 30,1 luni și un OS de 11,3 luni. În special, așa cum s-a arătat deja într-un studiu pivot, pacienții cu expresia ligandului de moarte programată-1 (PD-L1) și CPS ≥ 10 au prezentat un ORR mai mare (47,3%) și OS median notabil (18,5 luni).

În studiul internațional KEYNOTE-045 de fază III, deschis, pembrolizumab a arătat un avantaj de supraviețuire semnificativ comparativ cu chimioterapia standard (vinflunină, paclitaxel sau docetaxel) la pacienții care au recidivat după terapia anterioară pe bază de platină, cu un OS median de 10,3 luni comparativ cu 7,4 luni în grupul cu chimioterapie, indiferent de nivelurile de expresie PD-L1. Deși PFS nu a crescut semnificativ (2,1 vs 3,3 luni), rata de răspuns obiectiv a fost mai mare în grupul cu pembrolizumab (21,1%) decât în grupul cu chimioterapie (11,4%), cu evenimente adverse considerabil mai puține. Alte dovezi ale avantajelor clinice ale pembrolizumabului au fost



demonstrate în timpul ASCO 2021, unde au fost anunțate rezultatele de urmărire pe 5 ani, care au demonstrat un OS pe 60 de luni de 14,9% cu pembrolizumab versus 8,7% cu chimioterapie standard.

În 2016, atezolizumab a primit aprobare accelerată pentru mUC în a doua linie, pe baza rezultatelor studiului IMvigor210. Din păcate, studiul IMvigor211, care s-a concentrat în special pe atezolizumab la pacienții cu mUC refractar la platină care supraexprimă PD-L1, nu a reușit să demonstreze un avantaj semnificativ statistic pentru OS. Cu toate acestea, durata răspunsului a fost mai lungă în subgrupul cu atezolizumab, de 15,9 luni față de 8,3 luni în grupul cu chimioterapie; în plus, pacienții din populația cu atezolizumab au prezentat mai puține evenimente adverse. Într-o analiză actualizată, cu o mediană de urmărire de 33 luni, atezolizumab a arătat o rată a OS pe 24 de luni de 23% față de 13% cu chimioterapie. Astfel, unele ghiduri susțin în continuare utilizarea atezolizumab, dar cu o recomandare mai slabă decât pentru pembrolizumab. Datele unor studii retrospective RWE care au inclus 115 pacienți cu mUC pretratați au coroborat rezultatele studiilor clinice anterioare în acest context; astfel, pentru o urmărire mediană de 23,5 luni, durata mediană a răspunsului a fost de 20,4 luni, cu o PFS de 3,8 luni și un OS de 9,8 luni.

Conform informațiilor obținute de la CheckMate-275, un studiu multicentric, cu un singur braț, cu nivolumab în monoterapie la pacienții tratați anterior cu metastaze sau cu UC nerezecabilă, a fost obținut un răspuns obiectiv corespunzător la toate subgrupurile de pacienți, în ciuda expresiei PD-L1 (în special, un ORR de 28,4%, 23,8% și 16,1% în cazurile de exprimare PD-L1 de $\geq 5\%$, $\geq 1\%$ și $< 1\%$). O actualizare recentă cu o urmărire minimă de 33,7 luni sprijină activitatea antitumorală de lungă durată pentru nivolumab.

Agentul anti PD-L1, durvalumab, a fost evaluat în studiul de fază I/II 1108 ca monoterapie pentru pacienții cu UC local avansat sau metastatic, care au progresat pe, nu erau eligibili sau refuzaseră chimioterapia anterioară. Durvalumab a prezentat activitate clinică încurajatoare, cu ORR de 17,8% și OS median de 18,2 luni, cu răspunsuri precoce și durabile, indiferent de expresia PD-L1.

Erdafitinib a obținut aprobare ca terapie de linia a doua după progresia de primă linie pe bază de platină, arătând un ORR de 40%, o PFS mediană de 5,5 luni și un OS median de 13,8 luni. Analizarea profilului de toxicitate, un eveniment advers de gradul 3 sau mai mare a fost raportat la 46% din populație, cu un accent special pe retinopatie, ceea ce ar putea sugera necesitatea controalelor oculare periodice. Este important de subliniat că, în ciuda aprobării sale pentru utilizarea în linia a 2-a, clinicienii preferă de obicei avelumab până după progresia pe ICI.

Pentru pacienții neeligibili pentru cisplatină, au apărut recent noi perspective. Studiul EV-201, un studiu cu un singur braț, cu două cohorte cu enfortumab vedotin a obținut rezultate promițătoare în cohorta 2, compusă din pacienți cu UC local avansat sau metastatic tratați anterior numai cu inhibitori PD-1 sau PD-L1. În această situație, enfortumab vedotin a arătat o ORR de 52%, cu un răspuns complet la 20% dintre pacienți și un OS median de 14,7 luni.

Tabelul 4 de mai jos reflectă sumarizat datele prezentate anterior.

Tabelul 4: ICI în monoterapie, inhibitori FGFR și ADC care au primit aprobarea de la FDA pentru utilizare în linia a 2-a de tratament a UC local avansat/metastatic

În concluzie, conform datelor disponibile din literatura de specialitate prezentate mai sus, chiar dacă au fost obținute valori ale OS mai mari de 24 de luni pentru pembrolizumab și nivolumab în perioadele de urmărire de până la 5 ani și respectiv 3 ani, aceste valori se raportează la un procent relativ mic al populației de studiu, de până la 14,9% pentru pembrolizumab și respectiv 22,3% pentru nivolumab. În continuare, în ciuda intervenției chirurgicale, recidivele sunt frecvente și mai mult de 50% dintre pacienți vor progresa către stadiul metastatic în decurs de doi ani după cistectomia radicală. Prognosticul vital al acestor pacienți este compromis, cu o supraviețuire globală OS mediană de mai puțin de 15 luni în stadiul metastatic.

Prin urmare, enfortumab vedotin se adresează unei populații de pacienți cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Luând în considerare datele de eficacitate ale studiului EV-31 prezentate anterior, enfortumab vedotin și-a demonstrat superioritatea comparativ cu chimioterapia selectată pentru obiectivul primar și anume, după o urmărire mediană de 11,1 luni, durata mediană a supraviețuirii globale OS a fost de 12,88 luni [IC 95%: 10,58 - 15,21

luni] în grupul enfortumab vedotin (EV) față de 8,97 luni [IC 95%: 8,05 - 10,74 luni] în grupul cu chimioterapie (HR = 0,702 [95% CI: 0,556 - 0,886] ($p=0,00142$)), un câștig absolut de 3,91 luni în favoarea grupului enfortumab vedotin.

Pentru primul obiectiv secundar ierarhizat supraviețuirea fără progresia bolii PFS, mediana a fost de 5,55 luni [IC 95%: 5,32 - 5,82] în grupul EV față de 3,71 luni [IC 95%: 3,52 - 3,94] în grupul cu chimioterapie, cu un câștig modest de 1,84 luni în favoarea grupului EV.

Astfel, putem afirma că enfortumab vedotin crește supraviețuirea medie a pacienților cu UC local avansat/metastazat cu minimum 3 luni în liniile de tratament autorizate.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Orphanet clasifică anumite tipuri rare de cancer urotelial, respectiv carcinomul vezicii urinare cu celule tranziționale non-papilare ([Orphanet: Non-papillary transitional cell carcinoma of the bladder](#)) - un subtip histologic de carcinom urotelial tranzițional cu o prevalență de 1-5/10000 la nivel european și carcinomul urotelial tranzițional de tract superior ([Orphanet: Upper tract urothelial carcinoma](#)), ce reprezintă aproximativ 10% din UC, cu o prevalență necunoscută la nivel european.

Conform Globocan România 2022, cancerul urotelial reprezintă al 5-lea cel mai frecvent cancer în România, cu o incidență anuală de 5157 de cazuri noi și o prevalență la 5 ani de 16744 cazuri (12).

Luând în considerare cele mai recente date (Cancer Management and Research 2022) și prevalența din România, carcinomul urotelial metastatic (mUC) este prezent la 4% dintre pacienții diagnosticați recent (670 cazuri), iar mai mult de 50% din pacienți vor progresa către stadiul metastatic în decurs de doi ani după cistectomia radicală (8037) (3), însumând un total de 8707 cazuri de mUC.

Aproximativ 50% din cazurile de mUC progresează pe prima linie de chimioterapie (4354 cazuri) (11), iar aproape două treimi dintre pacienți (62%) progresează în primul an cu avelumab, conform rezultatelor studiului pivot (JAVELIN BADDR 100), respectiv un număr de 2700 de pacienți eligibili pentru un tratament ulterior (3). Aproximativ un sfert dintre pacienți au progresat în primul an cu pembrolizumab în studiul (KEYNOTE 045) sau 1089 de pacienți eligibili pentru tratamentul ulterior. Se obțin astfel un număr de aproximativ 3789 pacienți eligibili pentru terapia de linie ulterioară cu enfortumab vedotin.

Raportat la populația țării de 19.031.330 persoane (12), maximum de 5 cazuri prevalente dintr-o populație de 10.000 reprezintă 9516 cazuri. Ca urmare, numărul de 3789 de cazuri de mUC care progresează după primele 2 linii de tratament reprezintă o prevalență de aproximativ 2 la 10.000, respectiv sub pragul maxim de 5.

În concluzie, cancerul urotelial local avansat/metastatic reprezintă o afecțiune gravă, cronic debilitantă, care pune viața pacienților în pericol și care conform datelor statistice aplicate prevalenței cazurilor din țara noastră, se încadrează în procentul ce definește o boală rară.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	85

6. CONCLUZII

- Carcinomul urotelial este o boală gravă, care pune viața pacienților în pericol.
- Padcev (enfortumab vedotin) reprezintă o terapie cu intenție curativă care și-a demonstrat superioritatea comparativ cu chimioterapia selectată pentru obiectivul primar, respectiv un câștig absolut de 3,91 luni în favoarea grupului enfortumab vedotin pentru OS mediană.
- De remarcat o creștere a toxicității cu apariția evenimentelor adverse de grad ≥ 3 la 72,6% pacienți în grupul EV față de 67,4% pacienți în grupul cu chimioterapie, în special apariția toxicităților cutanate, hiperglicemiei și neuropatii senzoriale periferice.
- Padcev (enfortumab vedotin) este un tratament de linia a treia după chimioterapia pe bază de săruri de platină și un anti PD-1 sau un anti PD-L1 la pacienții cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic și un tratament de linia a doua după tratamentul de întreținere cu BAVENCIO (avelumab).

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Enfortumabum vedotinum și DC Padcev 20 mg și 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Enfortumabum vedotinum și DC Padcev 20 mg și 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „Padcev administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer urotelial în stadiul local avansat sau metastazat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pe bază de platină și un inhibitor al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate 1 sau un inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate”.



Referințe bibliografice:

1. RCP PADCEV: [Padcev, INN-enfortumab vedotin](#)
2. EPAR PADCEV: [Padcev; INN-enfortumab vedotin](#)
3. AVIS HAS: [PADCEV 20 mg et 30 mg](#),
4. NICE GUIDANCE: [Enfortumab vedotin for previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer \(terminated appraisal\)](#)
5. SMC ADVICE: [In Confidence](#)
6. Raport de evaluare IQWiG: [A22-61 - Enfortumab Vedotin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#)
7. Addendum IQWiG: [A22-107 - Enfortumab Vedotin - Addendum zum Auftrag A22-61 - Version 1.0](#)
8. Decizie G-BA: [Beschluss](#)
9. GHIDURILE ESMO 2024: [ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma](#)
10. NCCN 2024: [bladder.pdf](#)
11. Cancer Management and Research 2022, Treatment Options for Metastatic Urothelial Carcinoma After First-Line Chemotherapy: <https://www.dovepress.com/article/download/75918>
12. Globocan România 2022: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/642-romania-fact-sheet.pdf>

Raport finalizat in data de: 31.01.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu