



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

***INDICAȚIE: în asociere cu enfortumab vedotin pentru tratamentul de primă linie al
carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic, la adulți care sunt eligibili pentru
chimioterapie pe bază de platină***

Data depunerii dosarului

16.09.2025

Numărul dosarului

64249

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Pembrolizumabum

1.2. DC: KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FF02

1.4 Data eliberării APP: 17.07.2015

1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: *soluție, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	25 mg/ml (100 mg/flacon)
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. x 4 ml concentrat

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994/2024 actualizat la 25.11.2025

Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. x 4 ml concentrat
Concentrație	25 mg/ml (100 mg/flacon)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	12417,75
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	12417,75

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : KEYTRUDA este indicat în asociere cu enfortumab vedotin pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic, la adulți care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul neoplasmului.

Doze

Doza recomandată de KEYTRUDA la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile (și până la durata maximă a tratamentului, dacă este specificată pentru o indicație). S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu, o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele câteva luni urmate de reducerea tumorii). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, exceptând pacienții copii și adolescenți cu melanom sau LHC.

Mod de administrare

KEYTRUDA este destinat utilizării intravenoase. Acesta trebuie administrat în perfuzie cu durata de 30 minute. KEYTRUDA nu trebuie administrat sub forma unei injecții intravenoase rapide sau în bolus. La administrarea KEYTRUDA ca parte a unei asocieri cu enfortumab vedotin, KEYTRUDA trebuie administrat după enfortumab vedotin, atunci când este administrat în aceeași zi.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Merck Sharp & Dohme România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică autorizată restrânsă, respectiv: „KEYTRUDA este indicat în asociere cu enfortumab vedotin pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic, la adulți care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”

Cancerul urotelial – descriere, epidemiologie, managementul bolii

Carcinomul urotelial afectează în principal vezica urinară (90-95% din cazuri) (tumoare vezicală), dar se poate dezvolta și în tractul urinar superior (ureter sau pelvis renal) în 5 până la 10% din cazuri.

Majoritatea pacienților sunt diagnosticați într-un stadiu non-invaziv, dar 15 până la 25% din carcinoamele uroteliale prezintă sau progresează către o boală invazivă, adică cu afectare musculară sau metastatică. Supraviețuirea generală depinde, printre altele, de stadiul bolii; pentru pacienții cu stadiul pT0, supraviețuirea mediană este de 11,3 ani, pentru pacienții cu pT2 este de 6,25 ani, **în timp ce pentru pacienții cu stadiul pT3/T4, supraviețuirea mediană este de 2 ani.**

În ciuda intervenției chirurgicale, recurențele sunt frecvente, iar peste 50% dintre pacienți vor progresa către un stadiu metastatic în termen de doi ani de la cistectomia radicală. Prognosticul pentru acești pacienți este slab, cu o supraviețuire generală mediană de mai puțin de 15 luni în stadiul metastatic.

Pacienții cu carcinom urotelial prezintă simptome urinare precum hematurie macroscopică și semne de iritație a vezicii urinare (urinare frecventă, urgență, arsuri în timpul urinării), care pot fi însoțite de dureri de spate sau abdominale. Pacienții cu boală inoperabilă sau metastatică prezintă, de asemenea, oboseală, pierdere în greutate, pierderea poftei de mâncare și posibilă durere la locul metastatic.

Cancerul urotelial este o boală gravă și invalidantă, care pune viața în pericol și ale cărei complicații afectează semnificativ calitatea vieții pacienților.

Epidemiologie

Pe baza ratelor anuale de incidență, cancerul de vezică urinară este în prezent al 10-lea cel mai frecvent tip de cancer la nivel mondial și al cincilea cel mai frecvent tip în Europa, începând cu 2020. Conform Globocan 2022, în România, cancerul urotelial reprezintă al cincilea cel mai frecvent tip de cancer, cu o incidență anuală de 5157 cazuri noi (8).

Management și tratament

În boala local avansată, inoperabilă sau metastatică, strategia de tratament se bazează pe terapii sistemice care vizează îmbunătățirea supraviețuirii generale fără a compromite calitatea vieții pacienților. Selecția tratamentului se bazează pe factorii prognostici, starea generală a pacientului, prezența sau absența metastazelor viscerale (scorul Barjorin) și eligibilitatea pentru cisplatină (clearance-ul creatininei > 60 ml/min, ECOG 0 sau 1). Odată ce a invadat musculatura, carcinomul urotelial al vezicii urinare este o boală agresivă care necesită tratament multidisciplinar, inclusiv chirurgie radicală (cistectomie) sau radioterapie cu sau fără chimioterapie.

Din punct de vedere istoric, tratamentul de primă linie s-a bazat pe chimioterapie pe bază de platină, în special protocolul GC (gemcitabină, cisplatină), cu tratament de întreținere utilizând BAVENCIO (avelumab) la pacienții care au răspuns la tratament și care sunt eligibili pentru acest tratament.

Conform recomandărilor ghidurilor europene (ESMO-7) și americane (NCCN-9) actuale, tratamentul cu asocierea pembrolizumab și enfortumab vedotin este preferată ca terapie sistemică de primă linie.

Eficacitate și siguranță - EV-302/KEYNOTE-A39: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere cu enfortumab vedotin pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic (10)

KEYNOTE-A39 a fost un studiu de fază III, comparativ, randomizat, deschis, multicentric, conceput pentru a demonstra superioritatea pembrolizumabului în combinație cu enfortumab vedotin comparativ cu chimioterapia pe bază de platină (gemcitabină + cisplatină sau carboplatină) în ceea ce privește supraviețuirea generală și supraviețuirea fără progresia bolii la 886 pacienți adulți incluși, **netratați anterior cu cancer urotelial avansat local sau metastatic**.

Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare, metastaze active la nivelul SNC, prezența neuropatiei senzoriale sau motorii de grad ≥ 2 sau diabet zaharat necontrolat, definit prin valori ale hemoglobinei A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ sau valori ale HbA1c $\geq 7\%$ cu simptome asociate diabetului zaharat, pneumonită sau alte forme de boală pulmonară interstițială. Pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă sau pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă după cistectomie au fost incluși în studiu dacă recurența a fost la > 12 luni de la finalizarea tratamentului. Pacienții au fost considerați ca nefiind eligibili pentru administrarea de cisplatină dacă au prezentat cel puțin unul dintre următoarele criterii: rată a filtrării glomerulare 30-59 ml/minut, status de performanță ECOG ≥ 2 , pierdere a auzului de grad ≥ 2 sau insuficiență cardiacă clasa III NYHA. Pacienților randomizați în brațul de tratament cu gemcitabină și chimioterapie pe bază de săruri de platină li s-a permis administrarea imunoterapiei de întreținere. Randomizarea a fost stratificată în funcție de eligibilitatea la administrarea de cisplatină (eligibil sau nefiind eligibil), expresia PD-L1 (CPS ≥ 10 sau CPS < 10 utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM) și metastazele hepatice (prezente sau absente). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) către unul dintre următoarele brațe de tratament; toate medicamentele de studiu au fost administrate în perfuzie intravenoasă:

- Pembrolizumab 200 mg pe durata a 30 minute în Ziua 1 și enfortumab vedotin (EV) 1,25 mg/kg în Zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile.
- Gemcitabină 1 000 mg/m² în Zilele 1 și 8 și cisplatină 70 mg/m² sau carboplatină (ASC 4,5 sau 5 mg/ml și minut, în conformitate cu ghidurile locale) în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 zile, conform alegerii investigatorului.

Tratamentul cu pembrolizumab și enfortumab vedotin a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST v1.1, până la apariția toxicității inacceptabile, sau pentru pembrolizumab o perioadă de maxim 35 cicluri (până la aproximativ 2 ani). Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni timp de 18 luni și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul celor 886 pacienți cu carcinom urotelial (442 în grupul pembrolizumab + EV și 444 în grupul cu chimioterapie), caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 69 ani; 77% bărbați; și 67% de rasă caucaziană. **Un procent de 95% au avut boală în stadiul M1 și 5% au avut boală în stadiul M0.** Un procent de 73% au avut o tumoră primară localizată în tractul inferior și 27% în tractul superior. Un procent de 54% au fost eligibili pentru administrarea de cisplatină, 58% au avut CPS PD-L1 ≥ 10 și 72% au avut metastaze viscerale, incluzând 22% cu

metastaze hepatice. Un procent de 20% au avut funcție renală normală, iar 37%, 41% și 2% au fost caracterizați prin insuficiență renală ușoară, moderată sau, respectiv, severă. **Un procent de 97% au avut status de performanță ECOG de 0-1 și 3% au avut status de performanță ECOG de 2.** Un procent de 85% au avut histologie de carcinom cu celule de tranziție (TCC, *transitional cell carcinoma*), 2% au avut TCC cu altă histologie și 6% au avut TCC cu diferențiere de tip scuamos. **La un procent de 31% dintre pacienții din brațul de tratament cu gemcitabină și chimioterapie pe bază de săruri de platină s-a administrat imunoterapie de întreținere.**

În ceea ce privește tratamentele anterioare, niciun pacient nu a primit terapie sistemică pentru boala local avansată sau metastatică. Terapia sistemică anterioară a fost administrată de 8,9% dintre pacienți în cadrul tratamentului adjuvant sau neoadjuvant. Aceasta a constat în principal în chimioterapii pe bază de platină. În total, 37,0% dintre pacienți au fost supuși unui tratament chirurgical, iar 8,1% au primit radioterapie.

În ceea ce privește expunerea la tratament, în brațul de tratament cu pembrolizumab + EV, durata mediană a tratamentului a fost de 9,43 luni, iar numărul median de cicluri a fost de 12 (min – max: 1 – 46). În brațul de chimioterapie, durata mediană a tratamentului a fost de 4,14 luni, iar numărul median de cicluri a fost de 6, acesta fiind numărul maxim de cicluri planificate în protocol. În ceea ce privește tratamentele ulterioare, 29% dintre pacienții din brațul pembrolizumab + EV și 66,2% dintre pacienții din brațul chimioterapic au primit tratament sistemic ulterior pentru patologia oncologică a acestora. **În brațul chimioterapic, primul tratament ulterior a fost terapia de întreținere cu avelumab pentru doar 69% dintre pacienții care au răspuns la studiu.** În total, 58,6% dintre pacienții din acest braț au primit terapie anti-PD(L)1 după chimioterapie; aceasta a reprezentat terapie de întreținere pentru 33,3% dintre pacienți și terapie de linia a doua pentru 26,4% dintre pacienți. În brațul pembrolizumab + EV, 25,6% dintre pacienți au primit ulterior terapie sistemică de linia a doua.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost PFS, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1 și OS. Criteriile secundare de evaluare au fost RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1 și intervalul de timp până la progresia durerii (TTPP, *time to pain progression*).

Rezultatele criteriilor primare de eficacitate

La data **analizei intermediare** a supraviețuirii globale, OS, corespunzătoare analizei finale a supraviețuirii fără progresie (PFS) planificate conform protocolului (data cutoff 8 august 2023), după o perioadă mediană de urmărire de 17,2 luni și apariția a 530 de evenimente de progresie și 359 de decese, reprezentând 73,4% din decesele prezise pentru analiza intermediară a supraviețuirii globale, tratamentul cu pembrolizumab + EV a demonstrat superioritate în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (PFS) comparativ cu tratamentul cu chimioterapie, cu o **PFS mediană de 12,5 luni față de 6,3 luni**, RR = 0,450; ÎI 95% [0,3777; 0,538]; ($p < 0,00001$).

Tratamentul cu pembrolizumab + EV a demonstrat, de asemenea, superioritate în ceea ce privește supraviețuirea globală (OS) comparativ cu chimioterapia, cu o **OS mediană de 31,5 luni față de 16,1 luni**, RR = 0,468; ÎI 95% [0,376, 0,582] ($p < 0,00001$).

Având în vedere rezultatele semnificative privind criteriile de evaluare co-primare, analiza intermediară a OS a devenit analiza finală.

Pembrolizumab + EV a fost superior chimioterapiei în ceea ce privește rata de răspuns obiectiv RRO (67,7% vs. 44,4%) ($p < 0,00001$). Cu toate acestea, nu s-a constatat nicio diferență semnificativă între pembrolizumab + EV și chimioterapie în ceea ce privește criteriul timpului până la progresia durerii, ceea ce a dus la întreruperea analizei următoarelor criterii de evaluare ierarhice.

O analiză finală de urmărire a supraviețuirii globale a fost efectuată pe 6 decembrie 2024. În această analiză, au fost observate 500 de decese din cele 489 așteptate. Rezultatele acestei analize pentru criteriile de evaluare principale și secundare au fost similare cu cele observate în analiza intermediară.

La analiza finală de urmărire, perioada mediană de urmărire a fost de 29,1 luni în ambele grupuri și au fost observate 579 de evenimente de progresie. **Supraviețuirea mediană fără progresie (PFS) a fost de 12,5 luni față de 6,3 luni** ($RR = 0,481$; $Î\ 95\% [0,407, 0,570]$). În ceea ce privește supraviețuirea generală, au fost observate 203 decese în grupul pembrolizumab + EV și 297 în grupul chimioterapic. **Supraviețuirea globală mediană a fost de 33,8 luni în grupul pembrolizumab + EV și de 15,9 luni în grupul chimioterapic.** Aceste date au demonstrat rezultate similare cu cele ale analizei intermediare, cu un rată de răspuns obiectiv pentru supraviețuirea globală, $RRO = 0,513$ ($Î\ 95\% [0,428, 0,614]$), $p < 0,00001$.

Rezultate cheie ale criteriilor secundare de eficacitate

Asocierea enfortumab vedotin și pembrolizumab a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale criteriilor cheie de eficacitate secundară, comparativ cu chimioterapia pe bază de platină.

- **Rata globală de răspuns (ORR):** Terapia combinată a obținut o ORR semnificativ mai mare de **67,7%** (sau 67,5-70,8% în diferite analize) comparativ cu **44,4%** (sau 44,2-53,0%) în cazul chimioterapiei. Acest lucru a demonstrat un răspuns inițial superior la tratament.
- **Răspuns complet confirmat (cCR):** Un procent mai mare de pacienți care au primit tratamentul asociat au obținut un cCR de **30,4%**, comparativ cu **14,5%** în grupul cu chimioterapie.
- **Durata răspunsului (DOR):** DOR mediană a fost substanțial mai lungă în brațul cu tratament asociat, raportată ca fiind de **23,3 luni** ($IC\ 95\%, 17,8$ luni până la neestimabil) **sau neatinsă** (ceea ce înseamnă că mai mult de jumătate dintre pacienți erau încă în răspuns la momentul analizei), față de **7,0 până la 8,3 luni** în brațul cu chimioterapie.

Profilul de siguranță

La data cutoff 8 august 2023, durata mediană (min-max) a expunerii la tratament a fost de 9,43 luni (0,3 – 31,9) pentru grupul pembrolizumab + EV și de 4,14 luni (0,0 – 7,7) pentru grupul cu chimioterapie.

Procentul pacienților care au avut cel puțin un eveniment advers (EA) a fost de 99,8% ($n = 439$) în grupul pembrolizumab + EV și de 98,6% ($n = 427$) în grupul cu chimioterapie.

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) observate în ambele grupuri de tratament ($\geq 10\%$ dintre pacienți) au fost neuropatia senzorială periferică (52% vs. 10,2%), pruritul (41,4% vs. 6,7%), diareea (37,7% vs. 15,9%), oboseala (35,2% vs. 39,3%), alopecia (34,5% vs. 7,9%), erupția cutanată maculopapulară (33,2% vs. 3,5%), pierderea poftei de mâncare (33% vs. 25,9%), pierderea în greutate (33% vs. 8,8%) și constipația (26,4% vs. 33,9%).

Procentul pacienților care au avut un EA de gradul 3-5 a fost de 73% (n = 321) în grupul pembrolizumab + EV și 78,8% (n = 341). Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3-5 observate ($\geq 2\%$) au fost erupția cutanată maculopapulară (8,2% vs. 0%), hiperglicemia (7,3% vs. 0,7%), anemia (7,0% vs. 34,2%), leziunea renală acută (5% vs. 2,3%), hiponatremia (5% vs. 3,5%), neutropenia (5% vs. 30%), infecția tractului urinar (5% vs. 8,1%) și diareea (4,8% vs. 1,4%).

În total, 19 pacienți (4,3%) din grupul pembrolizumab + EV și 14 pacienți (3,2%) din grupul chimioterapic au decedat ca urmare a unui EA. Dintre aceste decese, 4 (0,9%) au fost considerate legate de tratament în fiecare braț.

Frecvența evenimentelor adverse (EA) care au dus la întreruperea tratamentului a fost de 39,8% (n = 175) în grupul pembrolizumab + EV și de 21,5% (n = 93) în grupul cu chimioterapie. EA care au dus la întreruperea tratamentului ($\geq 1\%$ dintre pacienți) în grupul pembrolizumab + EV au inclus neuropatie senzorială periferică (11,1%), pneumonie (2,0%), erupție maculopapulară (1,6%), leziuni pulmonare mediate imun (1,4%), parestezii (1,4%), leziuni renale acute (1,1%) și diaree (1,1%).

Efectele favorabile și nefavorabile/limitări ale studiului EV-302/KEYNOTE A39

Efecte favorabile

- **Îmbunătățire evidentă a supraviețuirii** — EV + pembrolizumab a demonstrat reducere semnificativă a riscului de deces și PFS mai lung comparativ cu chimioterapia (diferențe substanțiale la analiza primară și la actualizări ulterioare). Aceste rezultate au fost publicate în NEJM și confirmate în analize actualizate (11).
- **Răspunsuri mai frecvente și durabile** — rata de răspuns obiectiv (ORR), durata răspunsului și procentul de răspunsuri complete (unde s-a raportat) au fost superioare în brațul EV+P vs chimioterapie; durata mediană a răspunsului este mai lungă. Acest lucru susține beneficiul clinic real, nu doar un efect tranzitoriu.
- **Beneficiu consistent între subgrupuri** — datele prezentate (inclusiv analize pe subgrupuri pre-specificate și stratificate la randomizare: cisplatin-eligibile vs ineligibile, expresia PD-L1 high vs low, pacienți cu metastaze hepatice etc.) arată un semn de eficacitate susținută într-o gamă largă de pacienți (12).
- **Profil global de siguranță comparabil/uneori mai bun decât chimioterapia** — procentul de evenimente legate de tratament, de grad ≥ 3 a fost **mai mic** în brațul EV+P decât în brațul chimioterapic (ex.: ~56% vs ~70% în raportările principale), ceea ce în practică poate însemna toxicități severe mai puțin frecvente față de chimioterapia standard.

Efecte nefavorabile / limitări

- **Toxicități specifice asociate cu enfortumab vedotin**

- **Neuropatie periferică** (cumulativă) — frecventă și uneori limitantă, poate necesita reducere de doză sau oprire tratament; apare după expunere cumulativă.
 - **Reacții cutanate severe** — EV are avertisment pentru reacții cutanate severe (inclusiv SJS/TEN) — impune monitorizare atentă, în special în primul ciclu.
 - **Hiperglicemie și alte AEs specifice** (raportate mai frecvent cu EV) (vezi 4.4, RCP Padcev).
- **Asocierea cu pembrolizumab aduce riscuri imune** — pneumonită, tireoidită, colită etc. (profilul imunoterapiei rămâne relevant), prin urmare supravegherea pentru toxicități imunologice este necesară (vezi 4.4. RCP Keytruda).
- **Design și generalizabilitate**
- **Open-label** — lipsa blinding/masking poate introduce unele biasuri în raportarea anumitor end-pointuri mai subiective (ex. evenimente adverse).
 - **Comparatorul** (chimioterapie cu platină) rămâne un standard rezonabil, dar alegerea agenților chimioterapici poate varia (practică real-world), ceea ce poate influența comparația în anumite regiuni.
 - Brațul comparator nu reflectă complet standardul actual: HAS consideră că subtratarea brațului comparator, prin neadministrarea sistematică a avelumab maintenance la pacienții respondenți la chimioterapie (**31% nu au primit** tratamentul de întreținere **care ar fi fost recomandat** în practica actuală) poate conduce la o supraestimare a beneficiului comparativ al EV + pembrolizumab și limitează validitatea externă a rezultatelor față de standardul terapeutic actual (în practica curentă, **pacienții care răspund la chimioterapia cu platină ar trebui să primească întreținere cu avelumab**, care îmbunătățește OS - standard stabilit de studiul clinic cheie JAVELIN Bladder 100).
- **Populații neclare / subanalize** — anumite analize pe subgrupuri (de ex. pacienți foarte fragili, cu comorbidități majore, care în practica real world ar fi excluși din studiu sau subreprezențați) rămân exploratorii; prin urmare extrapolarea rezultatelor la acești pacienți rămâne incertă (12).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Conform avizului adoptat la data de 18.12.2024, ca urmare a evaluării medicamentului Keytruda pentru indicația autorizată prin procedură centralizată de tratament al CU la adulți: „*KEYTRUDA este indicat în asociere cu enfortumab vedotin pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic, la adulți*”, HAS a acordat următoarele beneficii acestei terapii:

- **beneficiu important**, în asociere cu enfortumab vedotin, în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom urotelial inoperabil sau metastatic **care sunt eligibili pentru chimioterapie pe bază de platină**.

- **beneficiu insuficient**, pentru a justifica rambursarea națională pentru orice alt domeniu de aplicare prevăzut de autorizația de punere pe piață.

Luând în considerare următoarele elemente:

- demonstrarea superiorității KEYTRUDA (pembrolizumab) în asociere cu enfortumab vedotin comparativ cu chimioterapiile pe bază de platină (gemcitabină + cisplatină sau carboplatină), într-un studiu randomizat, deschis, de fază III, în ceea ce privește supraviețuirea globală cu o diferență absolută de +15,4 luni (RR = 0,468; ÎI 95% [0,376; 0,582]) și în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii de +6,2 luni (RR = 0,450; ÎI 95% [0,3777; 0,538]);

și în pofida:

- absenței unui beneficiu în reducerea timpului până la progresia durerii;

- un profil de toxicitate marcat, caracterizat în special prin apariția frecventă a reacțiilor cutanate, neuropatiilor senzoriale periferice și întreruperilor tratamentului din cauza evenimentelor adverse (39,8% vs. 21,5%);

- absenței unui beneficiu demonstrat în ceea ce privește calitatea vieții (criteriu de evaluare exploratoriu),

Comisia consideră că KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml, soluție perfuzabilă, oferă o îmbunătățire moderată a serviciilor medicale (ASMR III) comparativ cu chimioterapiile pe bază de platină.

NICE

Conform concluziilor raportului de evaluare NICE publicat la data de 11.09.2025, enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab poate fi utilizat, în limitele autorizației de punere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul cancerului urotelial netratat, inoperabil sau metastatic, la adulți, **atunci când chimioterapia pe bază de platină este adecvată.**

NICE a argumentat această recomandare pe baza următoarelor considerente:

- În cazul cancerului urotelial netratat, inoperabil sau metastatic, atunci când pacienții sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină, tratamentul uzual este reprezentat de chimioterapiile pe bază de platină (carboplatină sau cisplatină, ambele în asociere cu gemcitabină). Acesta este urmat de avelumab ca tratament de întreținere dacă cancerul nu s-a agravat.

- Dovezile studiilor clinice arată că enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab crește durata de timp până la agravarea cancerului și durata de viață a pacienților, comparativ cu tratamentul obișnuit.

- În ciuda unor incertitudini legate de dovezile economice, atunci când se ia în considerare severitatea afecțiunilor și efectul acestora asupra calității și duratei vieții, cele mai probabile estimări ale cost-eficienței se încadrează în intervalul pe care NICE îl consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Prin urmare, enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab trebuie finanțat de NHS England pentru afecțiunea și populația din recomandare, dacă este considerat a fi cea mai potrivită opțiune de tratament.

SMC – nu a evaluat indicația Keytruda menționată la punctul 1.9.

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A25-23/14.03.2025 referitoare amploarea beneficiului adițional al pembrolizumab + enfortumab vedotin, comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), sunt prezentate sumarizat în tabelul nr. 1 de mai jos.

Tabel nr. 1: Pembrolizumab + enfortumab vedotin – probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

Întrebarea de cercetare	Indicația terapeutică	ACT ^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
Tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom urotelial inoperabil sau metastatic			
1	Pacienți adulți pentru care terapia pe bază de cisplatină este o opțiune	Cisplatină în combinație cu gemcitabină, urmată de avelumab ca terapie de întreținere (terapie de întreținere cu avelumab numai pentru pacienții fără progresia bolii ^b)	Indiciu de beneficiu adițional necuantificabil ^c
2	Pacienți adulți pentru care terapia pe bază de cisplatină nu este o opțiune ^d	Carboplatină în combinație cu gemcitabină, în conformitate cu Anexa VI la Secțiunea K a Directivei Farmaceutice ^e , urmată de avelumab ca terapie de întreținere (terapie de întreținere cu avelumab numai pentru pacienții fără progresia bolii ^b)	Indiciu de beneficiu adițional major ^c
3	Pacienți adulți pentru care terapiile pe bază de cisplatină și carboplatină nu sunt adecvate	Tratament individualizat ^f selectat dintre: - atezolizumab în monoterapie - pembrolizumab în monoterapie - cea mai bună îngrijire de susținere ^g luând în considerare statusul PD-L1 și starea generală	Beneficiul adițional nu este dovedit (date neconcludente)

a. Este prezentat ACT-ul respectiv specificat de G-BA.

b. Conform G-BA, se presupune că pacienții care nu sunt fără progresie după chimioterapia pe bază de platină nu vor fi tratați în continuare ca parte a tratamentului de primă linie.

c. Studiul EV-302/KN-A39 a inclus aproape exclusiv pacienți cu un ECOG PS de 0 sau 1 (ECOG PS ≥ 2 în subpopulația relevantă respectivă: întrebarea de cercetare 1: 4 [2%] vs. 2 [1%]; întrebarea de cercetare 2: 11 [5%] vs. 9 [5%]). Rămâne neclar dacă efectele observate sunt transferabile la pacienții cu un ECOG PS ≥ 2 .

d. Conform G-BA, se presupune că pacienții în cauză prezintă un risc crescut de reacții adverse induse de cisplatină în contextul unei terapii combinate (de exemplu, neuropatie preexistentă sau deficiență auditivă relevantă, insuficiență renală, insuficiență cardiacă).

e. În ceea ce privește indicația prezentă, aceasta este o utilizare într-o indicație terapeutică neaprobă (utilizare off-label). Pentru indicația prezentă, carboplatina în combinație cu gemcitabina poate fi prescrisă în utilizare off-label, a se vedea anexa VI la secțiunea K a Directivei farmaceutice.

f. Pentru implementarea terapiei individualizate într-un studiu comparativ direct, conform G-BA, este de așteptat ca investigatorul să aibă la dispoziție selectarea mai multor opțiuni de tratament pentru a permite o decizie individualizată privind tratamentul, ținând cont de criteriile enumerate (studiu multicomparator). Trebuie furnizată o justificare pentru alegerea tratamentului și pentru orice limitare a opțiunilor de tratament.

g. Cea mai bună îngrijire suportivă se referă la terapia care oferă pacientului cel mai bun tratament suportiv posibil, optimizat individual, pentru a ameliora simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții.

G-BA decide asupra beneficiului adițional.

Ca urmare a raportului de evaluare efectuat de IQWIG, G-BA a emis decizia publicată pe site-ul oficial în data de 27.05.2025 referitoare la beneficiul adițional al asocierii pembrolizumab + EV, comparativ cu ACT, pentru indicația

„Keytruda, în combinație cu enfortumab vedotin, este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial inoperabil sau metastatic la adulți”, după cum urmează:

1. Adulți cu carcinom urotelial inoperabil sau metastatic **care sunt eligibili pentru terapia pe bază de cisplatină**; tratament de primă linie

Terapie de comparație adecvată (ACT): Cisplatină în combinație cu gemcitabină, urmată de avelumab ca terapie de întreținere (terapie de întreținere cu avelumab doar pentru pacienții fără progresie).

Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional al pembrolizumab în combinație cu enfortumab vedotin comparativ cu cisplatină în combinație cu gemcitabină (posibil urmată de terapie de întreținere cu avelumab): ***indiciu de beneficiu adițional necuantificabil.***

2. Adulți cu carcinom urotelial inoperabil sau metastatic **care nu sunt eligibili pentru terapia pe bază de cisplatină (dar sunt eligibili pentru carboplatină)**; tratament de primă linie

Terapie de comparație adecvată (ACT): Carboplatină în combinație cu gemcitabină, urmată de avelumab ca terapie de întreținere (terapie de întreținere cu avelumab numai pentru pacienții fără progresie a bolii).

Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional al pembrolizumab în combinație cu enfortumab vedotin comparativ cu carboplatină în combinație cu gemcitabină (posibil urmată de terapie de întreținere cu avelumab): ***indiciu de beneficiu adițional considerabil.***

Observație

Cu toate că studiul EV-302/KEYNOTE A39 a inclus doar pacienții eligibili la platină, CHMP a extins indicația și la pacienții ineligibili la platină (care nici măcar nu sunt candidați pentru tratamentul pe bază de carboplatină în 1L), **prin extrapolare**, deoarece a considerat plauzibil că eligibilitatea la platină nu este un „effect modifier” pentru P+EV (fiind clinic rezonabilă).

Având în vedere că atât HAS, cât și NICE au rambursat indicația doar pentru subpopulația de pacienții eligibili la platină, pentru care există dovezi clinice robuste (și, de asemenea, IQWIG/G-BA au considerat că beneficiul adițional pentru subpopulația ineligibilă la platină nu este dovedit – date neconcludente), probabil au considerat că există o incertitudine clinică mai mare în cazul pacienților ineligibili la platină: populație foarte rară, mai fragilă, cu profil diferit de prognostic → **incertitudine crescută** asupra magnitudinii beneficiului real. Limitarea la pacienții eligibili la platină **reduce riscul bugetar** și îmbunătățește predictibilitatea (de asemenea, comparatorul din studiu – ChT pe bază de platină este relevant doar pentru pacienții eligibili la platină).

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

Merck Sharpe & Dohme România a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum, pentru indicația „*KEYTRUDA este indicat în asociere cu enfortumab vedotin pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic, la adulți*”, **este rambursat în 9 state membre ale Uniunii Europene** (Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Germania, Luxemburg, Malta și Suedia) **și Marea Britanie**.

4. COSTURILE TERAPIEI

Terapiile rambursate în prezent în România, pentru tratamentul carcinomului urotelial sunt prezentate sumarizat în tabelul de mai jos.

Tabel nr.2: Terapiile rambursate în prezent pentru tratamentul CU

DCI	Indicația compensată	Observații (linia de tratament)
Gemcitabină + cisplatină	Carcinom urotelial avansat loco-regional sau metastatic, la pacienți eligibili pentru chimioterapie pe bază de platină.	Chimioterapie de primă linie standard (SOC istoric).
Nivolumab	Tratament adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), PD-L1 $\geq 1\%$, după rezecție radicală R0, la pacienți cu risc crescut de recidivă.	Tratament adjuvant post-chirurgical; boală non-metastatică.
Pembrolizumab (monoterapie)	Carcinom urotelial local avansat sau metastatic: (1) după chimioterapie cu săruri de platină; (2) pacienți neeligibili pentru cisplatină cu PD-L1, CPS ≥ 10 .	Linia 2 după platină sau linia 1 la pacienți cisplatin-neeligibili selectați PD-L1.
Pembrolizumab + Enfortumab vedotin – propunere includere condiționată	Tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic, la adulți eligibili pentru chimioterapie pe bază de platină (indicație în evaluare).	Linia 1 boală avansată/metastatică; combinație imunoterapie + ADC (antibody drug conjugate).
Avelumab	Carcinom urotelial avansat local sau metastatic, fără progresie după chimioterapie pe bază de platină.	Tratament de menținere (maintenance) după răspuns sau boală stabilă la platină.
Atezolizumab	Carcinom urotelial local avansat sau metastatic: după chimioterapie cu săruri de platină sau la pacienți neeligibili pentru cisplatină, cu PD-L1 $\geq 5\%$.	Linia 2 post-platină sau linia 1 la pacienți cisplatin-neeligibili selectați PD-L1.
BCG intravezical	Tumori vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (Ta, Tis, T1).	Tratament local intravezical, curativ și profilactic; NMIBC.

Pe baza informațiilor prezentate mai sus, alternativele terapeutice rambursate pentru tratamentul de linia 1 al carcinomului urotelial inoperabil local avansat/metastatic nu respectă definiția comparatorului (anexa nr.1, art.1, lit.c) din OMS nr.861/2014 actualizat) pentru populația de pacienți cuprinsă în indicația supusă evaluării. Ca urmare, criteriul 4 de evaluare nu va fi notat, iar calculul costurilor terapiei va fi prezentat în scop informativ (tabelul nr.3).

Tabel nr. 3: Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	Administrare conform RCP	Cost terapie 1 an (lei)	Cost terapie aprox.2 ani (maxim 35 cicluri conform KEYNOTE A-39)(lei)
Pembrolizumabum	Keytruda 25 mg/ml conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl x 4 ml (100 mg)	12417,75	2 fl / 1 ciclu=21 zile	422.203,50 (~17 cicluri)	869.242,50
Enfortumabum vedotinum	Padcev 30 mg pulb. pt. conc. pt. sol perf.	Cutie x 1fl x 30 mg	3952,43*	4 fl (1,25 mg/kg) x 2zile/ciclu=21 zile	537.530,48 ¹ (~17 cicluri)	
P + EV					959.733,98	

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; *PAM aprobat conform adresei MS Reg2/37862/30.09.2025; ¹S-a luat în considerare o G=81kg/pacient

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 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	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	-
TOTAL	65

6. CONCLUZII

- În baza rezultatelor studiului EV-302/KEYNOTE-A39, care demonstrează un beneficiu clinic semnificativ asupra morbidității și mortalității (PFS și OS) comparativ cu chimioterapia pe bază de platină, asocierea pembrolizumab + enfortumab vedotin se poziționează ca opțiune de tratament de primă linie pentru carcinomul urotelial nerezecabil local avansat sau metastatic. În acest context, compania MSD a depus cererea de evaluare în conformitate cu indicația restrânsă autorizată de EMA, limitată la pacienții eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină, **delimitare a populației aliniată cu indicația autorizată pentru enfortumab vedotin.**
- De subliniat profilul de toxicitate marcat în special de apariția frecventă a reacțiilor cutanate, neuropatiilor senzoriale periferice și întreruperilor tratamentului din cauza evenimentelor adverse.
- Există alternative terapeutice rambursate pentru pacienții aflați în tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial local avansat sau metastatic (vezi Tabelul nr.2).

În acord cu prevederile O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „*KEYTRUDA este indicat în asociere cu enfortumab vedotin pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic, la adulți care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină*”, întrunește punctajul de **includere 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, 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

Recomandări practice (din perspectivă clinică)

- Pentru un pacient eligibil, EV + pembrolizumab poate fi **o opțiune de primă linie cu beneficii evidente de supraviețuire**; merită luată în considerare ca opțiune standard.
- Trebuie discutate în consens informarea privind **neuropatia** și **reacțiile cutanate severe**; monitorizare activă și intervenție rapidă la apariția semnelor de toxicitate (de ex. întrerupere la semne de SJS/TEN, management simptomatic și reducere de doză pentru neuropatie).
- În practica clinică reală, decizia de a iniția EV + pembrolizumab trebuie să ia în considerare nu doar starea pacientului și comorbiditățile acestuia (de exemplu diabet, neuropatie preexistentă, boli pulmonare), ci și

disponibilitatea serviciilor de suport necesare pentru gestionarea rapidă a evenimentelor adverse severe. Acestea includ: acces rapid la consult dermatologic și neurologic pentru evaluarea și managementul reacțiilor cutanate severe (ex. SJS/TEN) și a neuropatiilor; capacitatea de spitalizare urgentă, dacă apar reacții severe care nu pot fi gestionate ambulatoriu; monitorizare activă și echipă de suport clinic capabilă să intervină prompt prin reducerea dozei, întreruperea temporară a tratamentului sau tratament simptomatic.

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „*KEYTRUDA este indicat în asociere cu enfortumab vedotin pentru tratamentul de primă linie al carcinomului urotelial nerezecabil sau metastatic, la adulți care sunt eligibili pentru chimioterapie pe bază de platină*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP KEYTRUDA: Keytruda, INN-pembrolizumab
2. EPAR KEYTRUDA: Keytruda, INN-pembrolizumab
3. AVIS HAS: KEYTRUDA 25 mg/mL,
4. NICE GUIDANCE: Enfortumab vedotin with pembrolizumab for untreated unresectable or metastatic urothelial cancer when platinum-based chemotherapy is suitable
5. Raport IQWiG: A25-23 - Pembrolizumab - Addendum to Project A24-99 - Version 1.0
6. Decizie G-BA: Beschluss
7. Ghidurile ESMO 2024: ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma
8. GLOBOCAN ROMÂNIA 2022: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/642-romania-fact-sheet.pdf>
9. NCCN 2025: bladder.pdf
10. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-302): <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04223856#study-overview>
11. NEJM 2024: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2312117?utm>
12. ScienceDirect, Annals of oncology 2025: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753425007628?utm>
13. RCP PADCEV: Padcev, INN-enfortumab vedotin

Raport finalizat în data de: 23.12.2025

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

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu, Medic Sp.