



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ERDAFITINIBUM

INDICAȚIE: *în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom urotelial nerezecabil sau metastatic cu modificări ale genei FGFR3 susceptibile, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament conținând un inhibitor PD-1 sau PD-L1 în schema terapeutică pentru forma nerezecabilă sau metastatică*

Data depunerii dosarului 31.10.2025

Număr dosar 77448

PUNCTAJ: 100



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Erdafitinibum
1.2. DC: Balversa 3 mg comprimate filmate
Balversa 4 mg comprimate filmate
Balversa 5 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: L01EN01
1.4. Data primei autorizări: 22 august 2024
1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	3 mg; 4 mg; 5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru Balversa 3 mg și Balversa 4 mg	cutie cu 1 flac. din HDPE x 56 compr.
Mărimea ambalajului pentru Balversa 4mg și Balversa 5 mg	cutie cu 1 flac. din HDPE x 28 compr

- 1.8. Preț conform Ordinului MS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Balversa 3 mg comprimate filmate	33.338,18 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	595.32 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Balversa 4 mg comprimate filmate (56 cp)	41.139,68 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	734.63 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Balversa 4 mg comprimate filmate (28 cp)	20.606,08 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	735.93 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Balversa 5 mg comprimate filmate	41.139,68 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	1,469.27 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Balversa

Balversa administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom urotelial (CU) nerezecabil sau metastatic cu modificări ale genei FGFR3 susceptibile, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament conținând un inhibitor PD-1 sau PD-L1 în schema terapeutică pentru forma nerezecabilă sau metastatică.

Doza inițială de Balversa recomandată este de 8 mg o dată pe zi, administrată oral. Această doză trebuie menținută, cu determinarea concentrației serice a fosfatului, timp de 14 până la 21 de zile după inițierea tratamentului.

În cazul în care concentrația serică a fosfatului este < 9,0 mg/dl (<2,91 mmol/l) și nu există toxicitate asociată medicamentului, doza se titrează în sens ascendent la 9 mg o dată pe zi.

Dacă concentrația serică a fosfatului este 9,0 mg/dl sau mai mare, consultați recomandările privind modificarea dozelor din Tabelul 2. După ziua 21, concentrația serică a fosfatului nu trebuie utilizată pentru a ghida decizia de titrare ascendentă a dozei.

Dacă apar vărsături oricând după administrarea Balversa, următoarea doză trebuie luată în ziua următoare.

Tabelul nr. 2: Recomandări privind modificarea dozelor pe baza concentrațiilor plasmatice de fosfat asociate cu utilizarea Balversa după titrarea în sens ascendent

Concentrația plasmatică de fosfat	Gestionarea utilizării Balversa
<i>Pentru concentrații ale fosfatului $\geq 5,5$mg/dl(1,75mmol/l), fosfatul administrat în fiecare zi se limitează la 600-800mg/zi.</i>	
<6,99g/dl (<2,24mmol/l)	Se continuă tratamentul cu Balversa în doza curentă
7,00-8,99mg/dl (2,25-2,90mmol/l)	Se continuă tratamentul cu Balversa. Se inițiază tratamentul cu liantul de fosfat până când concentrația serică a fosfatului ajunge la <7,00mg/dl. Trebuie aplicată o reducere a dozei pentru menținerea concentrației serice a fosfatului de $\geq 7,00$ mg/dl pe o perioadă de 2 luni sau în prezența unor evenimente adverse suplimentare sau a unor perturbări suplimentare ale electroliților legate de hiperfosfatemia prelungită.
9,00-10,00mg/dl (2,91-3,20mmol/l)	Se amână administrarea Balversa până când concentrația serică a fosfatului revine la <7,00mg/dl (se recomandă testarea săptămânală). Se inițiază tratamentul cu liantul de fosfat administrat odată cu alimentele până când concentrația serică a fosfatului revine la <7,00mg/dl. Se reinițiază tratamentul cu același nivel al dozei Trebuie aplicată o reducere a dozei pentru menținerea concentrației serice a fosfatului de $\geq 9,00$ mg/dl pe o perioadă de 1 lună sau în prezența unor evenimente adverse suplimentare sau a unor perturbări suplimentare ale electroliților legate de hiperfosfatemia prelungită.
>10,00g/dl (>3,20mmol/l)	Se amână administrarea Balversa până când concentrația serică a fosfatului revine la <7,00mg/dl (se recomandă testarea săptămânală). Se reinițiază tratamentul la primul nivel de reducere a dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului de $\geq 10,00$ g/dl este susținută timp de 2 săptămâni, tratamentul cu Balversa trebuie oprit definitiv. Se gestionează medical simptomele după cum este adecvat clinic.
Modificare semnificativă a funcției renale față de momentul inițial sau hipocalcemie de grad 3 cauzată de hiperfosfatemie.	Tratamentul cu Balversa trebuie oprit definitiv. Se gestionează medical simptomele după cum este adecvat clinic.

Durata tratamentului: Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală: Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu există date privind utilizarea Balversa la pacienții cu

insuficiență renală severă. La pacienții cu insuficiență renală severă trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Datele disponibile privind utilizarea Balversa la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt limitate. La pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Vârstnici: Nu sunt considerate necesare ajustări specifice ale dozei la pacienții vârstnici. Datele disponibile în ceea ce privește pacienții cu vârstă peste 85 de ani sunt limitate.

Copii și adolescenți: Utilizarea erdafitinib nu este relevantă la copii și adolescenți în indicația pentru tratamentul carcinomului urotelial.

Mod de administrare

Balversa trebuie administrat pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu sau fără alimente la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Din cauza inhibării puternice a CYP3A4, trebuie evitat consumul de grepfrut sau de portocale de Sevilia.

Contraindicații Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP Balversa.

Mecanism de acțiune

Erdafitinib este un inhibitor al tirozin kinazei pentru toate genele receptorului factorului de creștere fibroblastic (FGFR).

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Johnson & Johnson România SRL, a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 77448/2025 aferent medicamentului cu DCI Erdafitinibum și DC Balversa 3 mg comprimate filmate, Balversa 4 mg comprimate filmate, Balversa 5 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică: „în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom urotelial nerezecabil sau metastatic cu modificări ale genei FGFR3 susceptibile, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament conținând un inhibitor PD-1 sau PD-L1 în schema terapeutică pentru forma nerezecabilă sau metastatică,, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare- „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”.

2. GENERALITĂȚI DESPRE CARCINOMUL UROTELIAL

Cancerul urotelial ocupă locul 10 în clasamentul tumorilor maligne la nivel mondial, cu aproximativ 570.000 de cazuri noi pe an și aproximativ 210.000 de decese pe an la nivel mondial, conform informațiilor publicate pe site-ul Globocan 2020.

90% dintre toate cazurile de cancer urotelial își au originea în vezica urinară, în timp ce restul cazurilor își au originea în alte părți ale tractului urinar. Fumatul este cel mai puternic factor de risc, reprezentând aproximativ 50-65% din cazurile noi în fiecare an, iar expunerea la toxine ocupaționale și de mediu reprezintă aproximativ 18% din cazurile noi în fiecare an. Schistosomioza este un factor de risc comun în anumite regiuni (Africa și Orientul Mijlociu) asociat cu carcinomul cu celule scuamoase al vezicii urinare.

Cancerul de vezică urinară este de peste patru ori mai frecvent la bărbați decât la femei, cu o incidență respectivă de 9,5/100.000 la bărbați și 2,4/100.000 la femei la nivel mondial. Diferențele de gen în ceea ce privește incidența cancerului urotelial de vezică urinară se datorează cel mai probabil obiceiurilor diferite de fumat și expunerii la agenți cancerigeni exogeni.

Carcinomul urotelial metastatic se asociază cu morbiditate semnificativă și un prognostic rezervat, cu rate de supraviețuire la 5 ani mai mici de 10%. Aproximativ 15% până la 20% dintre pacienții cu carcinom urotelial metastatic sau avansat prezintă mutații sau translocații ale genei FGFR. La diagnosticul inițial, aproximativ 75% din cazuri sunt cancere de vezică urinară neinvazive musculare, iar 25% sunt invazive musculare sau chiar mai avansate.

În pofida frecvenței scăzute a bolii de novo, aproximativ jumătate dintre pacienții cu stadiu local avansat de carcinom urotelial progresează spre stadiu metastatic în decurs de doi ani de la cistectomie.

Aproximativ 10%-15% dintre pacienți prezintă stadiul metastatic de carcinom urotelial la momentul diagnosticului.

Netratat carcinomul urotelial metastatic este asociat cu un timp de supraviețuire (în valoare mediană) care rareori depășește 3 până la 6 luni.

Tratamentul de primă linie recomandat de ghiduri pentru stadiul nerezecabil sau metastatic de carcinom urotelial este reprezentat de chimioterapia pe bază de cisplatină asociată cu gemcitabină. Asocierea cisplatină+gemcitabină este considerată standard de tratament. Carboplatina poate fi utilizată ca alternativă la pacienții care nu sunt eligibili pentru cisplatină. Altă opțiune de tratament de primă linie este reprezentată de asocierea metotrexat, vinblastină, doxorubicină și cisplatină (MVAC), care a prezentat rezultate similare dpdv al supraviețuirii globale pe termen lung și al supraviețuirii fără progresie cu asocierea gemcitabină + cisplatină, însă cu muai multe reacții adverse.

După tratamentul de primă linie progresia sau recurența sunt frecvente, iar supraviețuirea generală în valoare mediană după chimioterapia de primă linie cu săruri de platină este de 12 până la 14 luni. Au fost raportate rate de răspuns de până la 50% la prima linie de chimioterapie.

Agenții anti-PD-(L)1 reprezintă un avantaj terapeutic important pentru pacienții cu stadiu metastatic de carcinom urotelial. La pacienții eligibili pentru tratament cu platină, opțiunile de tratament aprobate de către Comisia Europeană sunt:

- avelumab, în monoterapie pentru tratamentul de întreținere de primă linie la pacienții cu stadiu local avansat sau metastatic de carcinom urotelial care nu prezintă progresie după chimioterapia pe bază de platină
- pembrolizumab, atezolizumab and nivolumab pentru pacienți care prezintă progresie după chimioterapia pe bază de platină.



La pacienții ineligibili pentru tratament cu cisplatină, agenții anti-PD-(L)1 pembrolizumab și atezolizumab sunt recomandați ca tratament de primă linie.

Nivolumabul (Opdivo), altă terapie anti-PD-(L)1 este aprobată pentru pacienții cu expresie PD-L1 a carcinomului urotelial și risc crescut de recurență după cistectomie radicală.

O nouă opțiune de tratament pentru pacienții care au primit anterior atât chimioterapie pe bază de platină cât și un agent anti-PD (L)1 este reprezentată de medicamentul enfortumab vedotin. Enfortumab vedotin a fost investigat într-un studiu clinic randomizat controlat de fază 3 (n=608) care a comparat enfortumab vedotin cu chimioterapie cu agent unic, la pacienți care au fost tratați anterior cu chimioterapie pe bază de săruri platină și imunoterapie cu inhibitori ai punctelor de control, demonstrând un beneficiu semnificativ al supraviețuirii globale de aproximativ 4 luni (12,91 luni vs 8,94 luni; RR 0,704, ÎI 95%: 0,581, 0,852). Din cauza profilului de toxicitate, care include neuropatie, hiperglicemie și reacții cutanate severe se estimează că pacienții cu comorbidități preexistente, cum ar fi neuropatia și diabetul, pot să nu fie eligibili pentru terapia cu enfortumab vedotin.

Agenții chimioterapici cu administrare în monoterapie, ca de exemplu docetaxel, paclitaxel și vinflunină, sunt de obicei rezervați pacienților la care boala a progresat după una sau mai multe linii de terapii anticancerigene. Aceste tratamente oferă beneficii clinice limitate, cu o rată obiectivă de răspuns (ORR) cuprinsă între 10% și 20%, o supraviețuire medie fără progresie (PFS) de aproximativ 2 luni și o rată de supraviețuire la 1 an de 30% până la 40% .

Vinflunina este aprobată în UE pe baza unui studiu clinic randomizat în comparație cu cea mai bună îngrijire suportivă, demonstrându-se o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea medie fără progresie (PFS) (3,0 vs 1,5 luni) și o tendință în ceea ce privește supraviețuirea globală medie (6,9 vs 4,6 luni).

3. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI ERDAFITINIBUM ÎN TRATAMENTUL CARCINOMULUI UROTELIAL NEREZECABIL SAU METASTATIC

Eficacitatea Balversa a fost evaluată în cadrul BLC3001 Study Cohort 1, un studiu multicentric de Fază 3, randomizat, în regim deschis, de evaluare a supraviețuirii globale (SG) asociate tratamentului cu erdafitinib comparativ cu chimioterapie (docetaxel sau vinflunină) la pacienții cu cancer urotelial avansat (nerezecabil sau metastatic) care prezintă anumite modificări ale FGFR, la care boala a progresat după 1 sau 2 tratamente anterioare, dintre care cel puțin unul include un inhibitor al receptorului 1 al morții celulare programate (PD-1) sau al ligandului 1 al morții celulare programate (PD-L1) [anti-PD-(L)-1] utilizat în tratamentul cancerului local avansat nerezecabil sau metastatic.

Pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie sau imunoterapie neoadjuvantă sau adjuvantă și care au prezentat progresia bolii în maximum 12 luni de la ultima doză sunt considerați a fi fost tratați cu terapie sistemică în condiții de metastază.

Au fost excluși din studiu pacienții cu afecțiuni cardiovasculare necontrolate în ultimele 3 luni sau cu prelungire QTc de gradul 2 sau mai mare (≥ 481 ms) și cu afectarea vindecării rănilor, precum și pacienții cu retinopatie seroasă centrală sau cu dezlipirea epitelului pigmentar retinian de orice grad.

Principalele date privind eficacitatea provin de la 266 de pacienți cărora li s-a administrat anterior un tratament anti-PD-(L)1 și care au fost randomizați pentru a li se administra erdafitinib (8 mg cu titrare

individualizată în sens ascendent până la 9 mg în cazul în care concentrația serică a fosfatului este < 9,0 mg/dl și nu a existat toxicitate legată de medicament) comparativ cu chimioterapia (docetaxel 75 mg/m² o dată la 3 săptămâni sau vinflunină 320 mg/m² o dată la 3 săptămâni).

În cadrul studiului, pacienții eligibili trebuia să aibă cel puțin una dintre următoarele fuziuni FGFR: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 sau una dintre următoarele mutații ale genei FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C.

Eligibilitatea moleculară a fost determinată utilizând rezultate FGFR centrale (74,6%) sau locale (25,4%). Probele tumorale au fost testate pentru depistarea modificărilor genei FGFR folosind kitul Qiagen Therascreen FGFR RQ RT-PCR la laboratorul central. Testarea inițială a probelor tumorale sau sanguine s-a bazat pe teste locale de secvențiere de generație următoare (NGS).

În rândul numărului limitat de pacienți înrolați prin teste locale care au avut probe tumorale disponibile pentru testarea de confirmare, s-a observat o concordanță de 75,6% atunci când au fost testați cu ajutorul testului central.

În cohorta de studiu, 99,2% dintre pacienți au avut modificări ale genei FGFR (2 pacienți nu au avut modificări FGFR: 80,8% dintre pacienți aveau mutații ale genei FGFR3, 16,5% dintre pacienți aveau fuziuni ale genei FGFR3, iar 1,9% dintre pacienți aveau atât mutații cât și fuziuni FGFR3).

Nu au fost observați pacienți cu modificări ale genei FGFR2 în această cohortă de studiu. O tumoare care prezintă modificări ale genei FGFR3 susceptibile este o tumoare cu cel puțin una dintre următoarele fuziuni FGFR: FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1 sau una dintre următoarele mutații ale genei FGFR3: R248C, S249C, G370C, Y373C. Toți pacienții din cohorta de studiu cu modificări ale genei FGFR au avut cel puțin o modificare FGFR3. FGFR3-S249C a fost modificarea cu cea mai mare prevalență (46,6%), urmată de FGFR3-Y373C (16,9%) și fuziunea FGFR3-TACC3 (9,8%).

Caracteristicile demografice au fost echilibrate în toate grupurile de tratament cu erdafitinib și cu chimioterapie. Mediana vârstei la selecția pentru studiul integral a fost de 67 de ani (interval: 32-86 de ani). Majoritatea pacienților aveau 65 de ani sau peste: 19,9% între 65 și 69 de ani; 19,9% între 70 și 74 de ani; 21,1% 75 de ani sau peste. Majoritatea pacienților erau de sex masculin (71,4%), albi (54,1%) și din Europa (60,9%).

Toți pacienții aveau carcinom cu celule tranzitionale, un procent mic (5,3%) de pacienți având componente minore (< 50% în total) de histologie variantă. Tumoarea primară era localizată la nivelul tractului superior la 33,5% dintre pacienți și la nivelul tractului inferior la 66,5%. Pacienții au avut scoruri ECOG inițiale de 0 (42,9%), 1 (47,7%) sau 2 (9,4%).

Tuturor pacienților li s-a administrat cel puțin 1 linie anterioară de tratament anti-cancer și trebuie să fi inclus un anti-PD-(L)-1. Tratamentele cu anti-PD-(L)-1 cel mai frecvent administrate au inclus pembrolizumab (35,3%), avelumab (22,2%) și atezolizumab (19,5%). Nu a fost necesar tratamentul anterior cu chimioterapie; cu toate acestea majorității pacienților (89,1%) li se administrase cel puțin o linie de chimioterapie anterioară.

Aproape tuturor pacienților li se administrase chimioterapie pe bază de platină (89,7% în grupul de tratament cu erdafitinib, 85,4% în grupul de tratament cu chimioterapie): cel mai frecvent cisplatină (55,9% în grupul de tratament cu erdafitinib, 45,4% în grupul de tratament cu chimioterapie), urmat de carboplatină (27,2% în grupul de tratament cu erdafitinib, 31,5% în grupul de tratament cu chimioterapie).

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală. Investigatorii au evaluat răspunsul radiografic în conformitate cu RECI ȘT (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 - Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide, versiunea 1.1) până la progresia bolii, toxicitate intolerabilă, retragerea consimțământului sau decizia investigatorului de a întrerupe tratamentul, sau până la sfârșitul studiului,

oricare situație a survenit mai întâi. Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), rata răspunsului obiectiv (RRO) și durata răspunsului au fost incluse drept criterii finale secundare de evaluare a eficacității.

Tratamentul cu erdafitinib a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG pentru pacienții tratați cu erdafitinib, erdafitinibul prelungind SG comparativ cu tratamentul cu chimioterapie (mediană SG de 12,1 față de 7,8 luni)

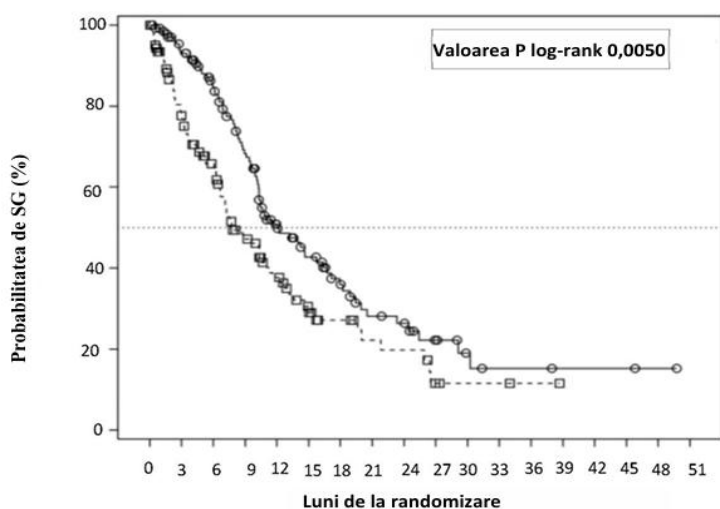
Tabel nr. 1 : Prezentare generală a rezultatelor privind eficacitatea pentru Studiul BLC3001 Cohorta 1

	Erdafitinib (N=136)	Chimioterapie (N=130)
Supraviețuire globală (SG)		
Număr de evenimente (%)	77 (56,6%)	78 (60,0%)
Mediana, luni (Î 95%)	12,06 (10,28, 16,36)	7,79 (6,54, 11,07)
Indice de risc (Î 95%)	0,64 (0,44-0,93) ^p	
Valoarea p	0,0050	
Supraviețuire fără progresia bolii (PFS)		
Număr de evenimente (%)	101 (74,3%)	90 (69,2%)
Mediana, luni (Î 95%)	5,55 (4,40, 5,65)	2,73 (1,81, 3,68)
Indice de risc (Î 95%)	0,58 (0,41, 0,82) ^a	
Valoarea p	0,0002	
Rata răspunsului obiectiv (RRO), confirmată		
RRO (RC + RP)	48 (35,3%)	11 (8,5%)
Durata răspunsului (DR), evaluată de investigator, confirmată		
Mediana, luni (Î 95%)	5,55 (4,17, 8,31)	5,75 (4,86, 7,16)

Toate valorile p raportate sunt bilaterale.

^aSunt furnizate intervale de încredere repetate.

Figura 1. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale - Analiza nestratificată (Cohorta I din Studiul BLC3001)



Subiecți la risc

Erdafitinib	136	117	97	74	46	35	25	17	15	9	5	3	3	2	2	2	1	0
Chimioterapie	130	87	66	43	30	18	13	9	8	3	2	2	1	0	0	0	0	0

—○— Erdafitinib - - -□- - - Chimioterapie

În studiul clinic cu Balversa, 60,9% dintre pacienți aveau vârsta de 65 de ani și peste (39,8% aveau vârsta cuprinsă între 65 și <75 de ani, iar 21,1% dintre pacienți aveau vârsta de 75 de ani și peste). Nu a fost observată nicio diferență generală în ceea ce privește eficacitatea între pacienții vârstnici și pacienții adulți mai tineri.

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost: hiperfosfatemia (78,5%), diareea (55,5%), stomatita (52,8%), uscăciunea gurii (39,9%), scăderea poftei de mâncare (31,7%), uscăciunea pielii (28,0%), retinopatie seroasă centrală (28,0%), anemie (28,2%), constipație (27,3%), disgeuzie (26,3%), sindromul de eritrodizestezie palmoplantară (PPES) (25,5%), alopecie (23,2%), astenie (23,0%), creșterea valorilor alanin aminotransferazei (21,7%), onicoliză (21,7%), oboseală (20,3%), greață (18,6%), scăderea greutateii corporale (18,4%), creșterea valorilor aspartat aminotransferazei (18,0%), ochi uscat (16,7%), modificări ale culorii unghiilor (15,9%), vărsături (13,8%), creșterea valorilor creatininei în sânge (13,8%), hipopotasemie (13,4%), paronichie (12,5%), distrofia unghiilor (11,9%), onicomadeză (11,5%), epistaxis (10,6%), tulburări ale unghiilor (10,2%) și durere abdominală (10,0%).

Cele mai frecvente evenimente adverse de gradul 3 sau mai mare au fost: stomatita (10,6%), hipopotasemia (8,8%), sindromul de eritrodizestezie palmoplantară (7,9%), onicoliză (4,8%), diaree (4,0%), hiperfosfatemie (2,9%), scăderea apetitului alimentar (2,5%) și distrofia unghiilor (2,5%).

Evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 survenite în contextul tratamentului (47,6% vs. 43,5%) și evenimentele adverse grave aferente (14,6% vs. 10,5%) au fost raportate mai frecvent la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, în comparație cu pacienții cu vârsta <65 de ani.

La 59,7% dintre pacienți au apărut reacții adverse care au dus la reducerea dozei.

Cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la reducerea dozei au fost: stomatita (15,4%), sindromul de eritrodizestezie palmoplantară (9,6%), onicoliză (7,3%) și hiperfosfatemia (5,2%).

La 19,4% dintre pacienți au apărut reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului.

Cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost detașarea epiteliului pigmentar retinian (1,7%) și stomatita (1,5%).

La 31,5% dintre pacienți au fost raportate reacții adverse de retinopatie seroasă centrală (RSC), cu o mediană a intervalului de timp până la debut, pentru evenimentele de orice grad, de 51 de zile.

Evenimentele cel mai frecvent raportate au fost vederea încețoșată, corioretinopatia, dezlipirea de EPR, scăderea acuității vizuale, tulburări de vedere, dezlipirea de retină, retinopatia și lichidul subretinian. RSC de gradul 3 sau 4 au fost raportate la 2,7% dintre pacienți.

Majoritatea evenimentelor de retinopatie seroasă centrală au apărut în primele 90 de zile de tratament. La data limită de centralizare a datelor, RSC se remisese la 43,0% dintre pacienți.

În rândul pacienților cu RSC, la 11,3% doza a fost întreruptă, iar la 14,6% doza a fost redusă. 3,3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu Balversa din următoarele cauze: desprindere de RPE (1,7%), corioretinopatie (0,6%), scăderea acuității vizuale (0,6%), maculopatie (0,4%), vederea încețoșată (0,2%), tulburări de vedere (0,2%), dezlipire de retină (0,2%) și lichid subretinian (0,2%).

4. AUTORIZAȚIA DE STUDII CLINICE ȘI RAPORTUL FINAL CARE DOVEDESC DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC AL MEDICAMENTULUI EVALUAT PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Solicitantul a depus ca parte a documentației dosarului Balversa autorizația de desfășurare a studiului de fază II BLC2001 și raportul final aferent. În SUA, medicamentul Balversa a fost autorizat de FDA pe baza rezultatelor studiului de fază II, BLC2001, la data de 12 aprilie 2019, iar în Europa, a fost autorizat la data de 22 august 2024 pe baza rezultatelor studiului principal de fază III BLC3001 și a studiului de susținere de fază II BLC2001. Desfășurat în perioada 25 mai 2015 – 27 iulie 2021, BLC2001 a fost un studiu fără braț de control, cu design deschis, care a evaluat eficacitatea și siguranța schemelor multiple de erdafitinib în monoterapie la pacienți cu diagnostic de carcinom urotelial stadiu local avansat, metastatic sau inoperabil chirurgical, care prezintă modificări genomice specifice ale FGFR și care:

- au progresat în timpul unui regim de chimioterapie
- au progresat după cel puțin un regim anterior de chimioterapie,
- au progresat/recăzut în decurs de 12 luni de la ultima doză de chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă,
- nu au fost tratați anterior și sunt ineligibili pentru cisplatină datorită funcției renale afectate.

Administrarea anterioară a imunoterapiei a fost permisă, conform protocolului de studiu. Definiția „FGFR- pozitiv” a fost identică cu cea utilizată în studiul pivot BLC3001.

Pacienții înrolați în studiul BLC2001 au fost clasificați în funcție de tratamentul urmat anterior cu chimioterapie pe bază de platină. Între aceste 2 grupuri de pacienți (pacienți tratați cu chimioterapie anterioară pe bază de platină versus pacienți fără chimioterapie anterioară pe bază de platină) au existat următoarele diferențe notabile în ceea ce privește datele demografice și caracteristicile inițiale:

- vârsta mediană: 67 vs 74 de ani;
- bărbați: 80,2% vs 53,3%;
- fără terapie sistemică anterioară: 0% vs 66,7%;
- timpul median de la diagnosticul inițial până la prima doză: 27,63 vs 21,91 luni;
- clearance-ul creatininei 30 până la <60 ml/min: 46,5% vs 80%;
- hemoglobină inițială <10 g/dl: 16,3% vs 6,7%.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de rata de răspuns obiectiv, iar **criteriile secundare de evaluare** au fost reprezentate de: supraviețuirea fără progresie, durata răspunsului, supraviețuirea globală, nr. de participanți cu evenimente adverse și evenimente adverse severe, evaluarea biomarkerilor, concentrația plasmatică a medicamentului testat, clearance-ul medicamentului testat și volumul de distribuție al acestuia.

BLC2001 a fost inițiat cu 2 scheme de tratament (randomizare 1:1), la care participanții au fost repartizați aleatoriu: schema 1 (administrare intermitentă de 10 mg zilnic cu creșterea dozei ghidată farmacodinamic până la 12 mg zilnic, timp de 7 zile cu tratament și 7 zile fără tratament) și schema 2 (administrare continuă de 6 mg zilnic cu creșterea dozei ghidată farmacodinamic până la 8 mg zilnic). Randomizarea a fost stratificată în funcție de scorul ECOG (0 sau 1 vs. 2), valoarea hemoglobinei (<10 g per decilitru vs. ≥10 g per decilitru), tipul de modificare a FGFR (mutație vs. fuziune), statusul tratamentului anterior (rezistență la chimioterapie vs. fără chimioterapie anterioară) și distribuția bolii (prezența vs. absența metastazelor hepatice, pulmonare sau osoase). În acest studiu, s-a utilizat un prag al concentrației serice de fosfat de 5,5 mg/dl pentru creșterea treptată a dozei de erdafitinib.

O analiză intermediară a siguranței și eficacității terapiei cu erdafitinibum a fost planificată în iunie și iulie 2016. După prima analiză intermediară, administrarea intermitentă a fost întreruptă din cauza unei rate scăzute de răspuns (21,2%, ÎI 95%: 7,3-35,2).

Pe 9 august 2016, protocolul a fost modificat pentru a crește doza inițială la 8 mg pe zi într-un regim continuu, cu prevederea unei creșteri progresive a dozei ghidate farmacodinamic până la 9 mg, în funcție de nivelul țintă de fosfat. Pacienții continuau să primească 8 mg o dată pe zi dacă nivelurile serice de fosfat din ziua 14 se încadrau în intervalul țintă de 5,5 până la mai puțin de 7,0 mg pe decilitru (2,3 mmol pe litru). După modificarea protocolului la data de 9 august 2016, 99 de pacienți au fost repartizați în grupul cu regim selectat.

Caracteristicile subpopulației de 99 de pacienți au fost:

- vârsta (mediană): 68 de ani;
- 96% au prezentat stadiu metastatic;
- 79% dintre pacienți au prezentat metastaze viscerale;
- 75% dintre pacienți au prezentat mutații în FGFR3 (G370C, R248C, S249C, Y373C);
- 25% dintre pacienți au prezentat fuziuni în FGFR2 și FGFR3; niciun pacient nu a prezentat atât mutații, cât și fuziuni;
- 88% dintre pacienți au avut boală recidivantă/refractară la chimioterapie;
- 84 din 87 de pacienți cu chimioterapie anterioară au primit anterior chimioterapie pe bază de platină.

La 15 martie 2018 (data limită pentru analiza primară) și după 40 de decese, durata mediană de urmărire pentru supraviețuire a fost de 11,0 luni (interval intercuartil, 0,7 până la 17,4; interval de încredere [IC] 95%, 9,1 până la 12,2) în rândul pacienților din grupul cu regim selectat. Numărul median de cicluri lunare de erdafitinib a fost de 5 (interval, 1 până la 18); durata mediană a tratamentului a fost de 5,3 luni.

Dintre cei 99 de pacienți, 41 au avut o creștere a dozei zilnice de erdafitinib la 9 mg, iar 13 pacienți au continuat tratamentul timp de cel puțin 4 săptămâni după progresia bolii, conform protocolului.

Rata de răspuns obiectiv (ORR) confirmată pentru subpopulația de 99 de pacienți, bazată pe evaluarea investigatorului, a fost de 40,4% [ÎI 95%: (30,7%, 50,1%)], conform analizei primare. După o perioadă de urmărire de 11,2 luni, supraviețuirea fără progresie în valoare mediană a fost de 5,5 luni, iar după o perioadă de urmărire de 11 luni supraviețuirea globală în valoare mediană a fost de 13,8 luni. Durata răspunsului în valoare mediană a fost de 5,6 luni [ÎI 95%: (4,2 - 7,2)]. Aproximativ 30% dintre răspunsurile obținute s-au menținut mai mult de 12 luni. Dintre 30 de pacienți cu boală stabilă, 13 (33%) au prezentat stabilizarea bolii pe o perioadă mai mare de 6 luni.

Data finalizării analizei studiului principal a fost 27 iulie 2021. Rezultatele acestei analize nu au fost publicate.

Autorizația studiului BLC2001 aprobat de ANMDMR are nr. 23446E/23.11.2015. Conform acestui document, nr. EudraCT aferent studiului este 2014-002408-26, protocolul are nr. 42756493BLC2001, iar titlul studiului este: "A Phase 2, Two-arm Multicenter, Open-Label Study to Determine the Efficacy and the Safety of Two Different Dose Regimens of a pan-FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor JNJ-42756493 in Subjects with Metastatic or Surgically Unresectable Urothelial Cancer with FGFR Genomic Alterations". În autorizație sunt listate 2 locuri de desfășurare a acestui studiu clinic: Institutul Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” din Cluj Napoca și Spitalul clinic „Prof. Dr. Theodor

Burghele”, București. Conform informațiilor publicate pe site-ul EU Clinical Register, nr. estimat de pacienți români participanți la studiu a fost de 18, iar nr. estimat de pacienți din întreg studiul a fost 165. Conform informațiilor furnizate pe acest site pentru Romania a fost estimat un număr de 4 centre de investigație.

Studiul BLC2001 are nr. de cod alocat pe site-ul Clinical Trials.gov: NCT02365597. Conform site-ului Clinical Trials.gov, pentru Romania au fost aprobate pentru participare în studiu 4 centre de investigație localizate în București, Cluj, Iași și Craiova.

Conform raportului de studiu, România a participat cu un singur centru de investigație.

5. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ERDAFITINIBUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul din România al DAPP a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Erdafitinibum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în 14 state membre UE. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Irlanda, Olanda, Italia, Franța, Germania, Polonia, Portugalia, Slovenia, Spania și Suedia.

6. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Având în vedere faptul că taxanii și vinflunina recomandate de ghidurile de tratament nu au APP pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat/metastatic ca terapii de linia a 2-a/a 3-a, în lipsa unei terapii rambursate de linia a 2-a și/sau a 3-a pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat/metastatic care să respecte definiția comparatorului din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, putem afirma faptul că tehnologia **Erdafitinibum reprezintă singura terapie fără comparator relevant în Listă pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom urotelial local avansat/metastatic cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament conținând un inhibitor PD-1 sau PD-L1 în schema terapeutică pentru forma nerezecabilă sau metastatică.**

5.1. 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

Netratat carcinomul urotelial stadiu metastatic este asociat cu un timp de supraviețuire (în valoare mediană) care rareori depășește 3 până la 6 luni (Liang Liu 2022). Cu tratament, prognosticul este limitat la 13-15 luni pentru pacienții diagnosticați recent (4%) cu carcinom urotelial metastatic (Elisa Tassinari 2022).

Chimioterapia pe bază de cisplatină, recomandată de ghidurile de tratament, ca primă linie pentru stadiu IV al bolii, nu reprezintă o opțiune pentru toți pacienții care prezintă cancer de vezică urinară și implicit pentru pacienții care prezintă carcinom urotelial (subtipul histologic cel mai frecvent de cancer de vezică urinară), întrucât mai mult de 50% dintre acești pacienți nu sunt eligibili pentru chimioterapie (Liang Liu, 2022), din cauza toxicităților

și morbidităților semnificative, în special a disfuncției renale și a neuropatiei periferice. Prin urmare, numărul pacienților eligibili pentru terapii ulterioare scade cu fiecare linie de tratament (ESMO; Powles 2022).

Utilizând regimurile pe bază de cisplatină se obține, în general, o rată de răspuns global (ORR) de 50%, supraviețuire globală în valoare mediană de 12 - 14 luni, dar și o rată a mortalității la 5 ani care depășește 85% (von der Maase et al, 2005). Standardul de tratament este reprezentat de asocierea dintre gemcitabina și cisplatină. Alt regim de primă linie de tratament recomandat de ghiduri este asocierea dintre metotrexat, vinblastină, doxorubicină și cisplatină (MVAC). Acest regim deși asociază o supraviețuire globală (OS) pe termen lung și o supraviețuire fără progresie (PFS) similară cu regimul standard, prezintă mai multe reacții adverse. Pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru cisplatină, terapia asociată carboplatină+gemcitabină reprezintă o opțiune cu rezultate inferioare.

Supraviețuirea pacienților cu stadiu local avansat sau metastazat de cancer urotelial tratați cu taxani sau vinflunină, după administrarea în prealabil de chimioterapie pe bază de săruri de platină și de inhibitor al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate 1 (PD-1) sau a unui inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1), este de 8-9 luni, conform rezultatelor studiului EV-301 de fază 3, randomizat și controlat, la care au participat 608 pacienți. Acest studiu, care a evaluat eficacitatea și siguranța terapiei cu enfortumab vedotin (PADCEV) comparativ cu chimioterapia cu agent unic (docetaxel, paclitaxel sau vinflunină) a evidențiat un beneficiu semnificativ al supraviețuirii globale de aproximativ 4 luni (12,91 luni vs 8,94 luni; RR 0,704, ÎI 95%: 0,581, 0,852) în favoarea terapiei cu enfortumab. Însă, nu toți pacienții pot fi tratați cu această terapie, datorită profilului de toxicitate care include neuropatie, hiperglicemie și reacții cutanate severe. Prin urmare, eligibilitatea pentru terapia cu enfortumab a pacienților cu comorbidități preexistente, precum neuropatia și diabetul este discutabilă (McGregor 2021; Petrylack 2019; Rosenberg 2022).

Studiul BLC3001 a evidențiat o creștere a supraviețuirii globale cu erdafitinib de 4,27 luni, comparativ cu chimioterapia administrată. Detaliile acestui studiu sunt prezentate în cadrul secțiunii „3. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI ERDAFITINIBUM ÎN TRATAMENTUL CARCINOMULUI UROTELIAL NEREZECABIL SAU METASTATIC”. Supraviețuirea globală în valoare mediană cu erdafitinib comparativ cu chimioterapia administrată a fost de 12,06 luni [ÎI 95% (10,28-16,36 luni)] versus 7,79 luni [ÎI 95% (10,28-16,36 luni)]. Așadar, utilizând chimioterapia, supraviețuirea pacienților cu stadiu local avansat sau metastazat de cancer urotelial, după administrarea în prealabil de chimioterapie pe bază de săruri de platină și de inhibitor al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate 1 (PD-1) sau a unui inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) este sub 24 de luni, la fel ca rezultatul obținut în studiul EV-301 de fază 3.

Având în vedere aspectele menționate precum și faptul că Balversa se adresează pacienților cu stadiu local avansat sau metastazat de cancer urotelial tratați în prealabil cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și inhibitor al receptorului cu rol în controlul morții celulare programate 1 (PD-1) sau a inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1), considerăm că speranța de viață aferentă acestei categorii de pacienți se încadrează sub 24 de luni.

5.2. 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

Având în vedere rezultatele studiului BLC3001, considerăm că este îndeplinit criteriul de încetinire a evoluției bolii către deces, pe o durată mai mare de 3 luni.

5.3. 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 astfel:

- ✓ pentru carcinomul pur scuamos de tract urotelial codul ORPHA este 695023,
- ✓ pentru carcinomul urotelial tranzițional de tract superior codul ORPHA este 598216.

Referitor la statistica națională, 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.

Luând în considerare cele mai recente date (Cancer Management and Research 2022) și prevalența din România, carcinomul urotelial metastatic 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), însumând un total de 8707 cazuri de carcinom urotelial metastatic.

Aproximativ 50% din cazurile de carcinom urotelial metastatic progresează cu prima linie de chimioterapie (4354 cazuri), iar aproape două treimi dintre pacienți (62%) progresează în primul an cu avelumab, conform rezultatelor studiului pivot (JAVELIN BADDER 100), respectiv un număr de 2700 de pacienți eligibili pentru un tratament ulterior.

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 obține astfel un număr de aproximativ 3789 pacienți eligibili pentru terapia de linie ulterioară cu erdafitinibum.

Raportat la populația țării de 19.031.330 persoane, maximum de 5 cazuri prevalente dintr-o populație de 10.000 reprezintă 9516 cazuri.

Ca urmare, numărul de 3789 de cazuri de carcinom urotelial metastatic 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.

7. PUNCTAJ

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 (Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat)

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	45
2. Status de rambursare	
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	
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/incetinirea 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	100 de puncte

8. CONCLUZII

Conform Ordinului M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Erdafitinibum** cu indicația: „*în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom urotelial nerezecabil sau metastatic cu modificări ale genei FGFR3 susceptibile, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament conținând un inhibitor PD-1 sau PD-L1 în schema terapeutică pentru forma nerezecabilă sau metastatică*”, **întrunește criteriile 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.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Erdafitinibum**, pentru indicația „*în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom urotelial nerezecabil sau metastatic cu modificări ale genei FGFR3 susceptibile, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o linie de tratament conținând un inhibitor PD-1 sau PD-L1 în schema terapeutică pentru forma nerezecabilă sau metastatică*”.



Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
4. EPAR Balversa
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Balversa
6. Lorient Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381:338-348
7. Liang Liu Effects of Different Organ Metastases on the Prognosis of Stage IV Urothelial Carcinoma of the Bladder 2022 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9646306/>
8. ESMO 2024
9. Cancer Management and Research 2022, Treatment Options for Metastatic Urothelial Carcinoma After First-Line Chemotherapy: <https://www.dovepress.com/article/download/75918>
10. Globocan România 2022: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/642-romania-fact-sheet.pdf>
11. Orphanet
11. https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/33764_2024_Padcev_Enfortumabum%20vedotinum.pdf

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu, Medic sp.