

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ENFORTUMABUM VEDOTINUM

INDICAȚIE: în asociere cu pembrolizumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină

Data depunerii dosarului 46421

Nr. dosarului 08.07.2025

Adăugarea unui nou segment populațional

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 primei autorizări: 13 aprilie 2022
 1.5. Deținătorul de APP: Astellas Pharma Europe B.V., Țările de Jos
 1.6. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	20 mg; 30mg
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.

- 1.7. Preț aprobat de Ministerul Sănătății și transmis la ANMDMR prin adresa cu nr. Reg 2/37862/30.09.2025:

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	2659,13 lei (20 mg)
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	2659,13 lei (20 mg)
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	3952,43 lei (30 mg)
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	3952,43 lei (30 mg)

- 1.8. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Padcev

Padcev, în asociere cu pembrolizumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină.

Atunci când se administrează în asociere cu pembrolizumab, 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 și 8 din fiecare ciclu de 3 săptămâni (21 zile), până la progresia bolii sau până la un nivel inacceptabil de toxicitate. Doza recomandată de pembrolizumab este fie de 200 mg la fiecare 3 săptămâni, fie de 400 mg la fiecare 6 săptămâni, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute. Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab după enfortumab vedotin atunci când acestea se administrează în aceeași zi. Consultați RCP pembrolizumab pentru informații suplimentare privind dozele de pembrolizumab.

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 (ClCr) > 60–90 ml/min], moderată (ClCr 30–60 ml/min) sau severă (ClCr 15–15 ml/min).

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară [valoarea bilirubinemiei totale cuprinsă între 1 și 1,5 × limita superioară a valorilor normale (LSN) și orice valoare a AST sau valoarea totală a bilirubinemiei ≤ 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.

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.

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

Mecanism de acțiune: Enfortumab vedotin este un conjugat anticorp-medicament (ADC) care are ca țintă nectina-4, o proteină de adeziune prezentă pe suprafața celulelor canceroase uroteliale. Este compus dintr-un anticorp IgG1 kappa umanizat integral, conjugat cu agentul antimicrotubular monometil auristatin E (MMAE) printr-o legătură de tip proteazo-clivabilă de maleimidocaproil valin-citrulină. Datele non-clinice indică faptul că acțiunea anticancerigenă a enfortumab vedotin este determinată de legătura dintre ADC și celulele care prezintă nectină-4, urmată de internalizarea complexului ADC-nectină-4 și eliberarea MMAE prin clivaj proteolitic. Eliberarea de MMAE destabilizează rețeaua de microtubuli din celulă, ceea ce duce la oprirea ciclului celular, apoptoză și moartea imunogenetică a celulei. MMAE eliberat de celulele vizate de enfortumab vedotin se poate difuza în celulele din apropiere care prezintă niveluri scăzute de nectină-4, ducând la moartea citotoxică a celulei. Asocierea enfortumab vedotin cu inhibitori ai PD-1 duce la o activitate antitumorală crescută, în concordanță cu mecanismele complementare ale citotoxicității celulare induse de MMAE și inducerea imunogenetică a morții celulare, și la regularizarea sporită a funcției imune prin inhibarea PD-1.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania ASTELLAS PHARMA SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Enfortumabum Vedotinum și DC Padcev 20 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, respectiv Padcev 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și indicația terapeutică: „*în asociere cu pembrolizumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină*”, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare - „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv adăugarea unui nou segment populațional.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, *adăugarea este definită ca „inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,,*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Comisia Europeană a aprobat în cadrul Autorizației de punere pe piață reînnoite a medicamentului Padcev la data de 27.09.2024, un nou grup populațional, respectiv linia 1 de tratament pentru pacienții adulți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină, indicația completă fiind:

„Padcev, în asociere cu pembrolizumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină.

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 programat e 1 sau un inhibitor al ligandului pentru receptorul cu rol în controlul morții celulare programate.,,

Incidența carcinomului urotelial în Europa (26,5 cazuri/ 100.000 locuitori) este cea mai mare, comparativ cu celelalte continente. În 2018 Europa cumulează 197.105 cazuri noi de carcinom urotelial dintr-un total de 549.000 estimate la nivel mondial.

În România, se estimează că aproximativ 2.500 de cazuri noi sunt diagnosticate anual cu carcinom urotelial.

Prevalența acestei boli este în creștere ceea ce conduce la creșterea nevoilor de îngrijire specifică acordate pacienților care suferă de această boală, precum și a costurilor aferente.

Carcinomul urotelial este diagnosticat cel mai frecvent la sexul masculin. În România, 4 din 5 cazuri sunt diagnosticate la bărbați și respectiv 1 din 5 cazuri la femei. Din punct de vedere al distribuției pe grupe de vârstă carcinomul urotelial este rar diagnosticat la persoanele cu vârstă sub 55 de ani, majoritatea pacienților având peste 65 de ani la momentul diagnosticului. Având în vedere că vârsta medie la diagnostic este în decada 6-7 de viață, comorbiditățile medicale ridică probleme în managementul pacienților.

În carcinomul urotelial, pacienții sunt diagnosticați de regulă în contextul apariției semnelor și simptomelor reprezentate de: hematurie nedureroasă, disurie, polakiurie, incontinență urinară, disconfort postmictional, durere, edeme zona genitală și la nivelul membrelor inferioare.

Diagnosticarea precoce a acestei boli este foarte importantă, corelându-se cu un impact pozitiv semnificativ asupra supraviețuirii globale a pacienților.

Deși implementarea metodelor de screening este dificilă din cauza costurilor și lipsei acurateții metodelor uzuale de diagnostic non invazive, este important ca strategiile de diagnostic precoce să fie aplicate pacienților cu risc crescut (fumători, antecedente de expunere profesională, inflamații cronice vezicale, antecedente heredo-colaterale, iradiere pelvină anterioară, utilizarea antineoplazicelor precum ciclofosfamida, etc).

Aproximativ 4% dintre pacienți prezintă carcinom urotelial metastatic la momentul diagnosticului. În pofida frecvenței scăzute a bolii de novo, aproximativ jumătate dintre pacienții cu carcinom urotelial avansat local progresează la boală metastatică în decurs de doi ani de la cistectomie.

Carcinomul urotelial metastatic netratat este asociat 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, supraviețuirea globală mediană este de aproximativ 12 până la 14 luni, iar rata mortalității la 5 ani depășește 85%.

Carcinomul urotelial prezintă cea mai mare rată de recurență dintre tumorile solide și este a doua cauză de deces în cancerul genito-urinar.

În pofida progreselor recente în înțelegerea fiziopatologiei bolii, gestionarea pacienților cu carcinom urotelial rămâne o problemă dificilă din punct de vedere clinic.

Cele mai utilizate terapii standard, de primă linie abordate pentru pacienții eligibili cu o funcție renală bună au fost: gemcitabina și cisplatina sau metotrexat, vinblastină, doxorubicină și cisplatină (MVAC) sau MVAC dose-dense, care a demonstrat valori ale supraviețuirii globale 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).

Gemcitabina și carboplatina au reprezentat mult timp tratamentul sistemic standard pentru pacienții neeligibili pentru cisplatină, pe baza rezultatelor de eficacitate ale unui studiu clinic randomizat de fază 2/3, unde regimul gemcitabină și carboplatină a fost mai eficient (rata de răspuns globală (ORR) 42% vs 30%) cu o toxicitate mai mică decât regimul 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.

Asocierea dintre enfortumab vedotin și pembrolizumab este recomandată de ghidul ESMO 2024 pentru tratamentul cancerului urotelial, ca terapie preferată de linia 1 pentru tratamentul carcinomului urotelial avansat/metastatic, indiferent de eligibilitatea pentru compușii platinei.

Ghidul ESMO recomandă pentru pacienții care nu pot primi enfortumab vedotin-pembrolizumab administrarea terapiei cu nivolumab + până la șase cicluri de gemcitabină + cisplatină (numai dacă există eligibilitate pentru cisplatină), 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, enfortumab vedotin sau sacituzumab govitecan. 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.

Eficacitatea medicamentului enfortumab vedotinum în asociere cu pembrolizumab a fost evaluată în cadrul studiului EV-302 (KEYNOTE-A39), un studiu deschis, randomizat, multicentric, de fază 3 la care au participat 886 pacienți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat, cărora nu li s-a administrat anterior o terapie sistemică pentru boala în stadiu local avansat sau metastazată.

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 terapiei.

Pacienții au fost considerați neeligibili pentru cisplatină dacă au avut cel puțin unul dintre următoarele criterii: o rată de filtrare glomerulară (RFG) între 30-59 ml/min, un scor de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Grupul de Cooperare Oncologică din Est) ≥ 2 , o pierdere a auzului de grad ≥ 2 sau insuficiență cardiacă clasa III conform New York Heart Association (NYHA).

Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab (brațul A), fie gemcitabină și chimioterapie pe bază de platină (cisplatină sau carboplatină) (brațul B).

Pacienților din brațul A li s-a administrat enfortumab vedotin 1,25 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 30 de minute în zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile, urmat de pembrolizumab 200 mg în Ziua 1 dintr-un ciclu de 21 de zile, la aproximativ 30 de minute după enfortumab vedotin.

Pacienților din brațul B li s-a administrat gemcitabină 1 000 mg/m² în Zilele 1 și 8 dintr-un ciclu de 21 de zile, cu cisplatină 70 mg/m² sau carboplatină (ASC = 4,5 sau 5 mg/ml/minut în funcție de normele locale) administrată în Ziua 1 dintr-un ciclu de 21 de zile.

Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii, un nivel inacceptabil de toxicitate sau finalizarea numărului maxim de cicluri de tratament (chimioterapie 6 cicluri; pembrolizumab 35 cicluri; enfortumab vedotin fără număr maxim stabilit).

La pacienții randomizați pentru brațul cu gemcitabină și chimioterapie pe bază de platină a fost permisă administrarea unei imunoterapii de întreținere (de exemplu, avelumab).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de eligibilitatea pentru cisplatină (eligibil versus neeligibil), expresia PD-L1 (CPS ≥ 10 față de CPS < 10) și prezența metastazelor hepatice (prezente față de absente). Expresia PD-L1 s-a bazat pe kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă au prezentat metastaze SNC active, neuropatie senzitivă sau motorie de grad ≥ 2 activă, diabet zaharat necontrolat, definit prin hemoglobină A1C (HbA1c) ≥ 8% sau HbA1c ≥ 7%, cu simptome de diabet asociate, boală autoimună sau o afecțiune medicală care necesita imunosupresia, pneumonie sau alte forme de boală pulmonară interstițială.

Vârsta mediană a fost de 69 ani (interval: 22 până la 91 ani); 77% dintre pacienți au fost bărbați, iar majoritatea pacienților au fost caucazieni (67%) sau asiatici (22%). Pacienții au avut la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 (49%), 1 (47%) sau 2 (3%). Patruzeci și șapte la sută dintre pacienți au avut o valoare documentată a HbA1c < 5,7% la momentul inițial.

La momentul inițial, 95% dintre pacienți aveau cancer urotelial metastazat și 5% aveau cancer urotelial nerezecabil. Șaptezeci și doi la sută dintre pacienți au prezentat metastaze viscerale la momentul inițial, inclusiv 22% cu metastaze hepatice. Optzeci și cinci la sută dintre pacienți aveau histologie de carcinom urotelial (CU), 6% aveau carcinom urotelial cu diferențiere scuamoasă și 2% aveau carcinom urotelial cu alte variante histologice.

Patruzeci și șase la sută dintre pacienți nu au fost eligibili pentru cisplatină și 54% au fost eligibili pentru cisplatină la momentul randomizării.

Dintre cei 877 pacienți cu țesut pentru care s-a putut evalua expresia PD-L1, 58% dintre pacienți au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 10, iar 42% au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS < 10. Timpul median de urmărire pentru acest studiu a fost de 17,3 luni (interval: 0,3 până la 37,2 luni).

Indicatorii de măsurare a rezultatelor de eficacitate primare au fost supraviețuirea globală (SG) și Supraviețuirea Fără Progresie (SFP), evaluate de BICR conform RECIST v1.1.

Indicatorii de măsurare a rezultatelor de eficacitate secundare au inclus Rata de Răspuns Obiectiv (RRO) evaluată de BICR conform RECIST v1.1. Studiul a arătat îmbunătățiri semnificative statistice ale SG, SFP și RRO la pacienții randomizați cu enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab, comparativ cu gemcitabină și chimioterapie pe bază de platină.

Tabelul următor, Figurile 1 și 2 oferă un rezumat al rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul EV-302.

Tabel nr. 1. Rezultate privind eficacitatea pentru studiul EV-302

Criteriu final	Padcev + pembrolizumab n = 442	Gemcitabină +platină n = 444
Numărul (%) de pacienți cu evenimente	133 (30,1)	226 (50,9)
Mediană în luni (Î 95%) ^a	31,5 (25,4, -)	16,1 (13,9; 18,3)
Raportul riscului ^b (Î 95%)	0,468 (0,376; 0,582)	
Valoare p bidirecțională ^c	< 0,00001	
Supraviețuirea fără progresie^d		
Numărul (%) de pacienți cu evenimente	223 (50,5)	307 (69,1)
Mediană în luni (Î 95%) ^a	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Raportul riscului ^b (Î 95%)	0,450 (0,377; 0,538)	
Valoare p bidirecțională ^c	< 0,00001	
Rata de răspuns obiectiv (RC + RP)^{d,f}		
RRO confirmat (%) (Î 95%) ^e	67,7 (63,1; 72,1)	44,4 (39,7; 49,2)
Valoare p bidirecțională ^g	< 0,00001	
Durata de răspuns^{d,f}		
Mediană în luni (Î 95%) ^a	NA (20,2, -)	7,0 (6,2; 10,2)

Criteriul final vizează supraviețuirea globală

NA = neatins. a. Bazat pe metoda de transformare complementară log-log (Collett, 1994). b. Bazat pe modelul stratificat COX al riscurilor proporționale. Un raport al riscului < 1 favorizează brațul enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab. c. Bazat pe testul log-rank stratificat. d. Evaluat de BICR folosind RECIST v1.1 e. Bazat pe metoda Clopper-Pearson (Clopper, 1934). f. Include doar pacienții cu boală măsurabilă la momentul inițial (n = 437 pentru enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab, n = 441 pentru gemcitabină plus platină). Durata de răspuns a fost estimată pentru respondenți. g. Bazat pe verificarea prin testul Cochran-Mantel-Haenszel stratificat în funcție de expresia PD-L1, eligibilitatea pentru cisplatină și metastazele la nivelul ficatului.

Sursa: RCP PADCEV

Figura 1. Graficul Kaplan Meier privind supraviețuirea globală, EV-302

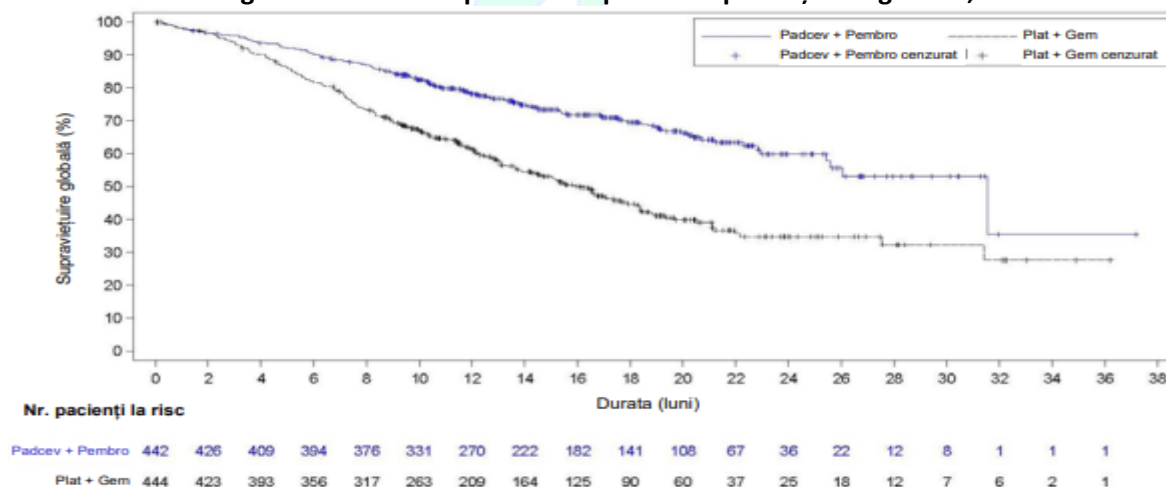
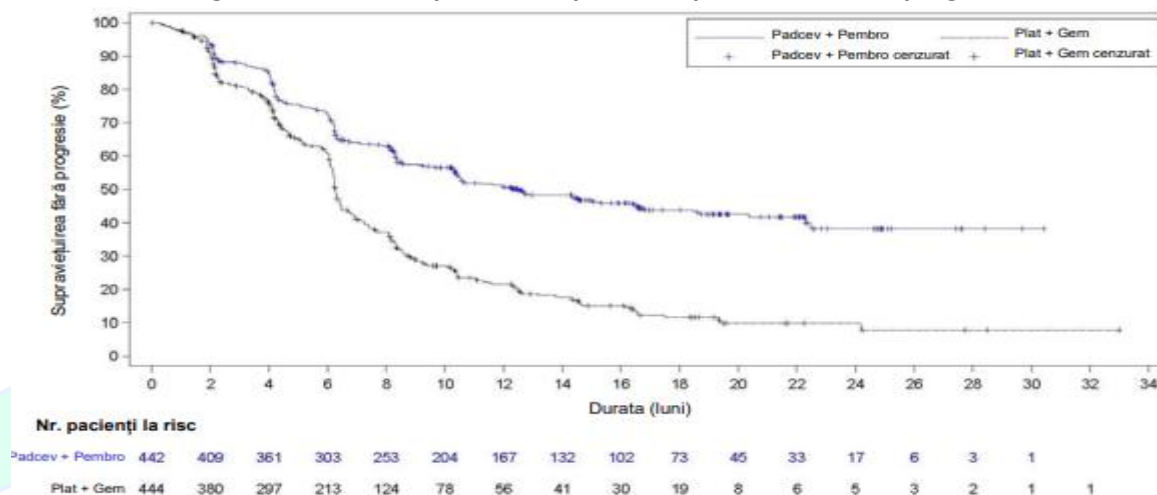


Figura 2. Graficul Kaplan Meier privind supraviețuirea fără progresie, EV-302



Cele mai frecvente reacții adverse la enfortumab vedotin în asociere cu pembrolizumab au fost neuropatia periferică senzitivă (53,4%), pruritul (41,1%), fatigabilitatea (40,4%), diareea (39,2%), alopecia (38,5%), erupțiile maculopapulare (36%), scăderea în greutate (36%), apetitul alimentar scăzut (33,9%), greața (28,4%), anemia (25,7%), disgeuzia (24,3%), xerodermia (18,1%), creșterea concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei (16,8%), hiperglicemia (16,7%), creșterea concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei (15,4%), xeroftalmia (14,4%), vărsăturile (13,3%), erupțiile maculare (11,3%), hipotiroidia (10,5%) și neutropenia (10,1%). Cele mai frecvente reacții adverse grave ($\geq 2\%$) au fost diareea (3%) și pneumonita (2,3%).

Treizeci și șase la sută dintre pacienți au întrerupt permanent administrarea enfortumab vedotin din cauza reacțiilor adverse; cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$) care au dus la întrerupere au fost neuropatia periferică senzitivă (12,2%) și erupțiile maculopapulare (2%).

Reacțiile adverse care au dus la întreruperea administrării dozei de enfortumab vedotin au apărut la 72% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$) care au dus la întreruperea administrării dozei au fost neuropatia periferică senzitivă (17%), erupțiile maculopapulare (6,9%), diareea (4,8%), fatigabilitatea (3,7%), pneumonita (3,7%), hiperglicemia (3,4%), neutropenia (3,2%), creșterea concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei (3%), pruritul (2,3%) și anemia (2%).

Reacțiile adverse care au dus la reducerea dozei de enfortumab vedotin au apărut la 42,4% dintre pacienți.

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 2\%$) care au dus la reducerea dozei au fost neuropatia periferică senzitivă (9,9%), erupțiile maculopapulare (6,4%), fatigabilitatea (3,2%), diareea (2,3%) și neutropenia (2,1%).

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu **DCI Enfortumabum Vedotinum** este compensat în 10 țări din Uniunea Europeană pentru indicația completă aprobată în cadrul RCP:

„Padcev, în asociere cu pembrolizumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină.

„Padcev, 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,,

Aceste țări sunt: Austria, Belgia, Luxemburg Germania, Grecia, Franța, Danemarca, Finlanda, Bulgaria și Suedia.

3. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Enfortumabum Vedotinum** având indicația aprobată centralizat: *„Padcev, în asociere cu pembrolizumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină,,* **întreunește criteriile de adăugare a unui nou segment populațional** 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.

Decizia care însoțește acest raport va intra în vigoare după intrarea în vigoare a Deciziei nr. 187/13.02.2025, de includere necondiționată a medicamentului Enfortumabum Vedotinum pentru indicația: „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,,

4. RECOMANDĂRI

După intrarea în vigoare a Deciziei nr. 187/13.02.2025, recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Enfortumabum Vedotinum** astfel încât să fie compensat medicamentul pentru indicația: *„Padcev, în asociere cu pembrolizumab, este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer urotelial nerezecabil sau metastazat care sunt eligibili pentru chimioterapia pe bază de platină,,*

Report finalizat în 06.10.2025

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. Rezumatul caracteristicilor produsului Padcev
4. EPAR Padcev
5. Ghidul ESMO 2024: ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. Globocan România 2022: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/642-romania-fact-sheet.pdf>

7. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard>

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

Șef Serviciu SETS
Medic Sp. Mihaela Lavinia Popescu

