

Informativa farmaco: PADCEV ca urotelio  
Data di redazione: 17.08.2023 (aggiornamento 14.09.2023)

<b>Obiettivo dell'istruttoria</b>	<b>Individuazione Centri prescrittori</b>
<b>Nome commerciale *</b>	<b>PADCEV</b>
<b>Principio attivo *</b>	<b>Enfortumab vedotin</b>
<b>Indicazione oggetto di valutazione *</b>	Monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro uroteliale (UC) localmente avanzato o metastatico che hanno precedentemente ricevuto una chemioterapia contenente platino e un inibitore del recettore di morte programmata 1 o un inibitore del ligando di morte programmata 1
<b>Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)</b>	<b>Nuova entità terapeutica</b>
<b>Determina (n./data) e GU (n./data) *</b>	Determina n. 458/2023 GU Serie Generale n.161 del 12-07-2023)
<b>Ditta produttrice</b>	Astellas
<b>ATC e descrizione</b>	L01FX13 agenti antineoplastici – altri anticorpi monoclonali e coniugati
<b>Formulazione</b>	polvere per concentrato per soluzione per infusione ev
<b>Dosaggio</b>	20 mg, 30 mg
<b>Posologia</b>	1,25 mg/kg (fino a un massimo di 125 mg per pazienti ≥ 100 kg) nel Giorno 1, 8 e 15 di un ciclo di 28 giorni fino a progressione di malattia o comparsa di tossicità inaccettabile Visti RCP e Registro AIFA
<b>Meccanismo di azione</b>	Enfortumab vedotin è un anticorpo coniugato a farmaco (ADC) che ha come target la nectina-4, una proteina di adesione che si trova sulla superficie delle cellule del cancro uroteliale. È costituito da un anticorpo IgG1 kappa totalmente umano, coniugato all'agente anti-microtubuli MMAE mediante un legante scindibile con proteasi maleimidocaproil-valina-citrullina. I dati preclinici suggeriscono che l'attività antitumorale di enfortumab vedotin sia dovuta al legame dell'ADC alle cellule che esprimono nectina-4, seguito dall'internalizzazione del complesso ADC-nectina-4 e dal rilascio di MMAE mediante scissione proteolitica. Il rilascio di MMAE altera la rete di microtubuli nella cellula, inducendo successivamente l'arresto del ciclo cellulare e la morte cellulare per apoptosi.  Visti RCP
<b>Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *</b>	Innovatività condizionata
<b>Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *</b>	No
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità *</b>	H
<b>Classificazione ai fini della fornitura *</b>	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
<b>Nota AIFA *</b>	No
<b>PT/PHT *</b>	No
<b>Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)</b>	20 mg, 1 fl - € 849,49; 30 mg, 1 fl - € 1.274,24

<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate
<b>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *</b>	<p style="text-align: center;">Sì,</p> <p><b>Criteri di eleggibilità:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• età: ≥18 anni;</li> <li>• cancro uroteliale;</li> <li>• paziente NON è suscettibile di resezione chirurgica con intento curativo;</li> <li>• dopo precedente terapia con carboplatino/cisplatino;</li> <li>• progressione durante o dopo trattamento con inibitore PD-1 o PD-L1;</li> <li>• utilizzo in seconda o successive linee di terapia in fase metastatica;</li> <li>• ECOG PS 0-2;</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lesioni cerebrali attive;</li> </ul> <p><b>Altro:</b>          Rivalutazioni obbligatorie          - RIV1 dopo 2 cicli (2 RF/DF);          - RIV successive ogni 4 cicli (4 RF/DF).</p>
<b>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</b>	<p style="text-align: center;">No</p>
<b>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati)          Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *</b>	<p style="text-align: center;">Sì</p> <p>Avelumab          Pembrolizumab</p> <p>per entrambi: Centri Hub + Spoke con Piano di cura          Elenco Centro – allegato al Decreto n. 103 del 24.07.2023</p>
<b>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</b>	<p style="text-align: center;">La Rete per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.3.2017)</p>
<b>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</b>	<p style="text-align: center;">No</p>
<b>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</b>	<p style="text-align: center;">No</p>
<b>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</b>	<p style="text-align: center;">No</p>
<b>Sintesi degli studi registrativi</b>	<p><b>Studio EV-301.</b> Dimostrata superiorità di enfortumab vedotin vs chemioterapia a scelta dello sperimentatore (docetaxel, paclitaxel, o vinflunina), in termini di OS (endpoint primario).</p> <p>RCT, in aperto, di fase III, in pazienti adulti con ca urotelio metastatico o localmente avanzato non operabile, in progressione radiologica durante o dopo terapia con immunoterapia, anti-PD1 o anti-PD-L1. I pazienti dovevano aver precedentemente ricevuto un regime contenente platino. Per i pazienti che avevano ricevuto chemioterapia al platino come terapia neoadiuvante o adiuvante, la progressione deve essersi verificata entro 12 mesi dal completamento del trattamento.</p>

Pazienti randomizzati: 608

Endpoint primario: OS

Principali risultati:

	Enfortumab Vedotin	Chemio	
OS mediana, mesi	12,88	8,97	HR 0,70 P=0.001
PFS mediana, mesi	5,55	3,71	HR 0,62 P<0.001

Sicurezza:

**Table 2. Treatment-Related Adverse Events (Safety Population).\***

Adverse Event	Enfortumab Vedotin Group (N = 296)		Chemotherapy Group (N = 291)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	278 (93.9)	152 (51.4)	267 (91.8)	145 (49.8)
Alopecia	134 (45.3)	0	106 (36.4)	0
Peripheral sensory neuropathy†	100 (33.8)	9 (3.0)	62 (21.3)	6 (2.1)
Pruritus	95 (32.1)	4 (1.4)	13 (4.5)	0
Fatigue	92 (31.1)	19 (6.4)	66 (22.7)	13 (4.5)
Decreased appetite	91 (30.7)	9 (3.0)	68 (23.4)	5 (1.7)
Diarrhea	72 (24.3)	10 (3.4)	48 (16.5)	5 (1.7)
Dysgeusia	72 (24.3)	0	21 (7.2)	0
Nausea	67 (22.6)	3 (1.0)	63 (21.6)	4 (1.4)
Maculopapular rash	48 (16.2)	22 (7.4)	5 (1.7)	0
Anemia	34 (11.5)	8 (2.7)	59 (20.3)	22 (7.6)
Decreased neutrophil count	30 (10.1)	18 (6.1)	49 (16.8)	39 (13.4)
Neutropenia	20 (6.8)	14 (4.7)	24 (8.2)	18 (6.2)
Decreased white-cell count	16 (5.4)	4 (1.4)	31 (10.7)	20 (6.9)
Febrile neutropenia	2 (0.7)	2 (0.7)	16 (5.5)	16 (5.5)

\* The safety population included all patients who received any amount of trial drug. Included are treatment-related adverse events that occurred in at least 20% of patients in either treatment group or treatment-related adverse events of grade 3 or higher that occurred in at least 5% of patients in either treatment group. Treatment-related adverse events are those for which there is a reasonable possibility that they were caused by the trial treatment, as assessed by the investigator. If data regarding the relationship to treatment were missing, the event was considered to be related to treatment.

† A total of 113 patients (55 in the enfortumab vedotin group and 58 in the chemotherapy group) had preexisting peripheral neuropathy.

*N Engl J Med 2021;384:1125-35*

Principali comparatori

/

<p><b>Place in therapy</b>  <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i></p>	<p>Enfortumab vedotin si sostituisce alla chemioterapia in pazienti che sono già stati trattati in linee precedenti con immunoterapia (pembrolizumab o avelumab).          Di seguito il place in therapy, in linea con i criteri dei Registri AIFA dei diversi farmaci.</p> <pre> graph TD     A[Ca urotelio localmente avanzato/metastatico] --&gt; B{Precedente CHEMIO base Pt e progressione durante/entro 12 mesi da terapia (neo)adiuvante?}     B -- Si --&gt; C[PEMBROLIZUMAB]     C -- Progressione --&gt; D[ENFORTUMAB VEDOTIN]     B -- No --&gt; E["CHEMIO base Pt + AVELUMAB MANTENIMENTO"]     E -- Progressione --&gt; F[ENFORTUMAB VEDOTIN]         </pre> <p><i>Sentito Clinico referente CRAO</i></p>
<p><b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b>  <b>Legenda:</b> <i>la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i></p>	<p>Secondo Registro AIFA (estrazioni luglio 2023), i pazienti avviati a immunoterapia (avelumab o pembrolizumab) per ca uroteliale sono circa 120/anno. Tali pazienti, dopo progressione, potrebbero essere candidabili al nuovo farmaco.          Secondo giudizio clinico, circa 85-90 pazienti/anno saranno effettivamente candidabili al nuovo farmaco.</p> <p><i>sentito Clinico referente CRAO</i></p>
<p><b>Indicazioni della CTRF</b></p>	
<p>/</p>	