

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENVATINIBUM

INDICAȚIE: *în asociere cu pembrolizumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom endometrial (CE) avansat sau recidivant, care manifestă progresia bolii în timpul sau după un tratament anterior cu o terapie pe bază de platină, în orice context, și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie*

Data depunerii dosarului

04.03.2026

Numărul dosarului

16102/16103

PUNCTAJ: 80

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LENVATINIBUM

1.2. DC: LENTULIL 4 mg capsule

LENTULIL 10 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01EX08

1.4 Data eliberării APP: noiembrie 2025

1.5. Deținătorul de APP: Egis Pharmaceuticals PLC, Ungaria

1.6. Tip DCI: DCI nou, generic fără inovativ în Listă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrație	4 mg; 10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie 30 capsule

1.8. Preț conform avizelor interne de preț cu valoarea aprobată, eliberate de către Ministerul Sănătății nr. AFR 2198/09.02.2026 și nr. AFR 2197/09.02.2026:

Mărimea ambalajului	cutie x 30 caps.	cutie x 30 caps.
Concentrație	4 mg	10 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	3.493,95 lei	4.525,34 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	116,46 lei	150,84 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică:

Carcinomul endometrial (CE)

LENTULIL în asociere cu pembrolizumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom endometrial (CE) avansat sau recidivant, care manifestă progresia bolii în timpul sau după un tratament anterior cu o terapie pe bază de platină, în orice context, și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu LENTULIL trebuie început și efectuat sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătății specializat în tratamentul antineoplazic.

Abordarea medicală optimă (adică tratamentul sau terapia) în caz de greață, vărsături și diaree trebuie începută înaintea oricărei întreruperi a tratamentului sau reduceri a dozei de lenvatinib; efectele toxice gastro-intestinale trebuie tratate în mod activ, pentru a reduce riscul de apariție a afectării funcției sau a insuficienței renale.

Doze

Dacă un pacient omite o doză și aceasta nu poate fi administrată în interval de 12 ore, doza respectivă trebuie sărită, iar următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități intolerabile.

Doza recomandată de LENTULIL este de 20 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, în asociere cu pembrolizumab fie 200 mg la fiecare 3 săptămâni, fie 400 mg la fiecare 6 săptămâni, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute, până la toxicitate intolerabilă sau progresia bolii.

Ajustările dozei și întreruperea tratamentului pentru CE

Pentru toxicitățile legate de administrarea lenvatinib, vezi Tabelul 1.

Când se administrează LENTULIL în asociere cu pembrolizumab, se întrerupe, se reduce doza sau se oprește tratamentul cu LENTULIL, dacă este necesar (vezi Tabelul 2). Se oprește sau se întrerupe administrarea pembrolizumab conform instrucțiunilor din RCP pentru pembrolizumab. Nu se recomandă reducerea dozelor de pembrolizumab.

Tabelul 2 Modificări ale dozei față de doza zilnică recomandată de lenvatinib la pacienții cu CE ^a		
Doza de pornire în asociere cu pembrolizumab	20 mg administrate oral, o dată pe zi (două capsule de 10 mg)	
Toxicități persistente și intolerabile de grad 2 sau grad 3		
Reacție adversă	Modificare	Doza ajustată
Prima apariție	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial	14 mg administrate oral, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg + o capsulă de 4 mg)
A doua apariție (aceeași reacție sau reacție nouă)	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial	10 mg administrate oral, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg)
A treia apariție (aceeași reacție sau reacție nouă)	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial	8 mg administrate oral, o dată pe zi (două capsule de 4 mg)
Toxicități care pun viața în pericol (grad 4): Se oprește ^b		
a: Pentru dozele sub 8 mg sunt disponibile date limitate. b: Tratamentul trebuie oprit în cazul reacțiilor care pun viața în pericol (de exemplu de grad 4), exceptând rezultatele anormale ale analizelor de laborator considerate a nu pune în pericol viața, caz în care acestea trebuie tratate ca reacții severe (de exemplu de grad 3).		

Tabelul 1 Reacții adverse care necesită modificarea dozei de lenvatinib

Reacție adversă	Severitate	Acțiune	Reducerea dozei și reluarea administrării lenvatinib
Hipertensiune arterială	Grad 3 (în ciuda tratamentului antihipertensiv optim)	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0, 1 sau 2.
	Grad 4	Opire	Nu se reia administrarea.
Proteinurie	≥ 2 g / 24 de ore	Întrerupere	Ameliorare până la mai puțin de 2 g/24 de ore.
Sindrom nefrotic	-----	Opire	Nu se reia administrarea.
Insuficiență sau afectare a funcției renale	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4*	Opire	Nu se reia administrarea.
Disfuncție cardiacă	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4	Opire	Nu se reia administrarea.
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)/Sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR)	Orice grad	Întrerupere	A se lua în considerare reluarea administrării în doză redusă, în caz de ameliorare la grad 0-1.
Hepatotoxicitate	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4*	Opire	Nu se reia administrarea.
Tromboembolii arteriale	Orice grad	Opire	Nu se reia administrarea.
Hemoragie	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1.
	Grad 4	Opire	Nu se reia administrarea.
Perforație sau fistulă gastrointestinală	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul inițial.
	Grad 4	Opire	Nu se reia administrarea.
Fistulă non-gastrointestinală	Grad 4	Opire	Nu se reia administrarea.
Prelungirea intervalului QT	> 500 ms	Întrerupere	Ameliorare până la < 480 ms sau la nivelul de la momentul inițial.
Diaree	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4 (în ciuda gestionării medicale)	Opire	Nu se reia administrarea.
* Valorile anormale de grad 4 ale analizelor de laborator, considerate a nu pune viața în pericol, pot fi tratate ca reacții severe (de exemplu de grad 3).			

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu hipertensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie bine controlată înaintea începerii tratamentului cu lenvatinib și trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului.

Pacienți cu afectare a funcției hepatice

Sunt disponibile date limitate privind administrarea lenvatinib în asociere cu pembrolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale a tratamentului în asociere pe baza funcției hepatice la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), doza inițială recomandată de lenvatinib este de 10 mg, administrată o dată pe zi. A se consulta RCP pentru pembrolizumab pentru schema terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică. Pot fi necesare ajustări suplimentare ale dozei pe baza tolerabilității individuale.

Pacienți cu afectare a funcției renale

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pe baza funcției renale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, doza inițială recomandată de lenvatinib este de 10 mg, administrată o dată pe zi. A se consulta RCP pentru pembrolizumab pentru schema terapeutică la pacienții cu insuficiență renală. Pot fi necesare ajustări suplimentare ale dozei pe baza tolerabilității individuale. Pacienții cu boală renală în stadiu final nu au fost studiați, prin urmare nu se recomandă administrarea lenvatinibului la acești pacienți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Datele disponibile privind administrarea medicamentului la pacienți cu vârstă ≥ 75 ani sunt limitate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lenvatinibului la copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 2 ani și < 18 ani nu au fost stabilite. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Lenvatinib nu trebuie administrat la copii cu vârstă sub 2 ani din cauza preocupărilor privind siguranța, identificate în studiile la animale.

Rasă

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în funcție de rasă. Datele disponibile privind administrarea la pacienți de origine etnică diferită de cea caucaziană sau asiatică sunt limitate.

Mod de administrare

Lenvatinib se administrează pe cale orală. Capsulele trebuie administrate la aproximativ același moment în fiecare zi, cu sau fără alimente. În vederea evitării expunerii repetate la conținutul capsulei, persoanele care îngrijesc pacientul nu trebuie să deschidă capsula.

Capsulele de lenvatinib pot fi înghițite întregi, cu apă sau administrate sub formă de suspensie preparată prin dispersarea integrală a capsulei (capsulelor) în apă, suc de mere sau lapte. Suspensia poate fi administrată oral sau printr-un tub enteral.

Dacă se administrează prin tub enteral, suspensia trebuie preparată folosind apă. Dacă nu este administrată la momentul preparării, suspensia de lenvatinib poate fi păstrată într-un recipient acoperit și trebuie ținută la frigider la temperaturi între 2°C și 8°C, timp de maximum 24 de ore. După scoaterea din frigider, suspensia trebuie agitată înainte de utilizare, timp de aproximativ 30 de secunde. Dacă nu se administrează în decurs de 24 de ore, suspensia trebuie aruncată.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Egis Rompharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENTULIL 4 mg capsule, LENTULIL 10 mg capsule, pentru indicația terapeutică „*LENTULIL în asociere cu pembrolizumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom endometrial (CE) avansat sau recidivant, care manifestă progresia bolii în timpul sau după un tratament anterior cu o terapie pe bază de platină, în orice context, și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 4¹ din OMS nr. 861/2014 actualizat, respectiv: „*Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă*”.

Carcinom endometrial

La nivel mondial, cancerul endometrial (CE) ocupă locul al șaptelea dintre toate tipurile de cancer la femei, majoritatea cazurilor afectând femei cu vârste între 65 și 75 de ani. În Europa, cancerul uterin se situează pe locul al patrulea între neoplaziile care afectează femeile, având o incidență de 12,9-20,2 la 100.000 de femei și o rată scăzută a mortalității, de 2,0-2,7 la 100.000. Această diferență se explică prin faptul că 80% dintre cancerurile endometriale sunt limitate la uter în momentul diagnosticului și se manifestă prin sângerare apărută după instalarea menopauzei, ceea ce permite depistarea precoce.

Cancerul endometrial apare cu o frecvență mai mare în țările cu un nivel de dezvoltare socio-economică mediu sau ridicat. Printre principalii factori de risc se numără excesul ponderal și obezitatea, reflectate printr-un indice de masă corporală (IMC) crescut, care se asociază cu o creștere progresivă a riscului de apariție a bolii: cu 21% pentru un IMC între 22 și 27,2, cu 43% pentru un IMC între 27,5 și 29,5 și cu 273% pentru un IMC peste 30. Alți factori favorizanți sunt hipertensiunea arterială, hiperinsulinemia și expunerea îndelungată la estrogeni în absența efectului protector al progesteronului, situație întâlnită frecvent la femeile nulipare, la cele cu infertilitate asociată sindromului ovarelor polichistice sau la pacientele tratate cu tamoxifen.

Ratele de mortalitate au crescut în medie cu 1,9% pe an, în principal din cauza creșterii prevalenței obezității, un factor de risc bine cunoscut pentru cel mai frecvent tip de cancer endometrial.

Deși peste 90% dintre cazurile de cancer endometrial sunt sporadice, aproximativ 5–10% sunt ereditare, de obicei ca parte a sindromului de cancer colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC), cunoscut și sub denumirea de Lynch syndrome. Femeile cu HNPCC au un risc de 10 ori mai mare de a dezvolta cancer endometrial, precum și un risc crescut de cancer de colon și cancer ovarian. Aceste tumori sunt, de regulă, caracterizate prin instabilitate microsatelitară și tind să apară la vârste mai tinere.

Prognosticul cancerului endometrial este influențat semnificativ de stadiul bolii la momentul diagnosticului. Aproximativ 67% dintre paciente sunt diagnosticate cu boală localizată la nivelul uterului, 21% prezintă boală regională, iar aproximativ 9% au metastaze la distanță. Rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 95% pentru pacientele cu boală localizată, comparativ cu 69% pentru cele cu boală regională și doar 16,8% pentru cele cu boală metastatică la distanță.

În ciuda rezultatelor favorabile asociate diagnosticului precoce, aproximativ 20% dintre cazurile de cancer endometrial recidivează, aceste recurențe fiind asociate cu un prognostic nefavorabil. Pacientele cu boală recurentă reprezintă un grup heterogen, caracterizat prin diferențe privind subtipul histologic și gradul tumoral, stadiul inițial al bolii, tratamentele administrate anterior, durata intervalului liber de boală și localizarea recidivei (locală sau la distanță).

În general, prognosticul femeilor diagnosticate cu boală avansată sau recurentă este rezervat, supraviețuirea mediană fiind de aproximativ 12 luni.

Clasificarea histopatologică tradițională a cancerului endometrial, propusă de Bokhman, împarte această afecțiune în două categorii principale: tipul I și tipul II. Subtipul endometrioid este încadrat în categoria tipului I, în timp ce toate celelalte subtipuri histologice sunt clasificate drept tumori de tip II. Cancerele de tip II sunt asociate cu un risc mai mare de recidivă comparativ cu cele de tip I.

Tumorile sunt evaluate conform criteriilor stabilite de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), iar sistemul de gradare utilizează clasificarea în următoarele categorii: carcinoamele endometrioide de grad 1 (G1) și grad 2 (G2), considerate tumori cu grad scăzut de malignitate, respectiv grad 3 (G3), încadrat în categoria tumorilor cu grad înalt de malignitate.

Au fost identificați mai mulți factori asociați cu un risc crescut de recurență a bolii, printre care: subtipul histologic, gradul tumoral G3, invazia miometrială $\geq 50\%$, invazia spațiilor limfovasculare (LVSI), metastazele ganglionare și diametrul tumoral mai mare de 2 cm. Dintre aceștia, prezența unei invazii limfovasculare extinse (LVSI substanțială) reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de prognostic nefavorabil.

Un alt marker important al bolii cu risc înalt este molecula de adeziune celulară L1 (L1CAM). Expresia acesteia este întâlnită cel mai frecvent în tumorile cu anomalii ale proteinei p53 (p53-abn), însă s-a demonstrat că se corelează cu un prognostic mai nefavorabil și în tumorile fără profil molecular specific (NSMP).

Clasificarea histopatologică tradițională prezintă limitări importante privind reproductibilitatea și include grupuri moleculare heterogene, ceea ce îngreunează dezvoltarea și implementarea medicinei de precizie. Această problemă este deosebit de relevantă pentru studiile clinice moderne care utilizează terapii țintite și necesită includerea pacienților pe baza caracteristicilor moleculare ale tumorilor.

În acest context, clasificarea moleculară propusă de proiectul The Cancer Genome Atlas (TCGA) a devenit noul standard de referință. Aceasta se bazează pe analiza încărcăturii mutaționale somatice și a modificărilor numărului de copii genetice, împărțind cancerul endometrial în patru grupuri moleculare distincte:

1. Tumori ultramutate (POLEmut) – caracterizate prin peste 100 mutații/Mb și mutații patogene ale genei POLE;
2. Tumori hiper mutate cu instabilitate microsatelitară (MSI-H) – cu 10-100 mutații/Mb și deficit al sistemului de reparare a nepotrivirilor ADN (MMR);
3. Tumori cu număr mare de copii genetice (copy number-high) – frecvent asociate cu mutații ale genei TP53;
4. Tumori cu număr redus de copii genetice (copy number-low) – caracterizate prin alterări ale căilor de semnalizare PI3K și WNT.

Numeroase studii au demonstrat că această clasificare moleculară poate fi implementată în practica curentă fără secvențiere genomică extinsă. O abordare pragmatică utilizează markeri imunohistochimici bine validați (MSH6, PMS2 și p53), combinați cu analiza țintită a mutațiilor genei POLE. În plus, evaluarea proteinelor sistemului MMR permite și identificarea pacienților care ar putea prezenta sindromul Lynch, facilitând astfel screeningul pentru această afecțiune ereditară.

În practica clinică, utilizarea unei combinații de markeri imunohistochimici (p53, MSH6 și PMS2) împreună cu analiza mutațiilor genei POLE permit încadrarea tumorilor în subgrupurile moleculare TCGA și identificarea pacienților cu posibil sindrom Lynch, contribuind la o stratificare prognostică mai precisă și la alegerea unor terapii personalizate.

Tratamentul cancerului endometrial poate varia în funcție de gradul tumoral, histologie, stadiul bolii și statusul MSI/MMR. În prezent, tratamentul principal de primă linie pentru cancerul endometrial este intervenția chirurgicală, care constă în histerectomie și salpingo-ooforectomie bilaterală, cu sau fără radioterapie și/sau chimioterapie. Conform ghidurilor NCCN, chimioterapia pe bază de platină reprezintă standardul de tratament sistemic de primă linie pentru pacientele cu boală metastatică, recurentă sau cu risc înalt.

Unele subgrupuri de pacienți, definite pe baza profilului molecular, pot avea un beneficiu redus de la chimioterapie, așa cum a sugerat o analiză retrospectivă a studiului PORTEC-3, care a arătat că tumorile dMMR au avut rezultate mai slabe comparativ cu tumorile pMMR (POLE-mutante și NSMP).

Ghidurile ESGO/ESTRO/ESP pentru managementul pacienților cu cancer endometrial avansat includ următoarele recomandări pentru tratamentul sistemic:

- Tratamentul standard de primă linie este combinația carboplatină + paclitaxel.
- Nu există un standard clar pentru tratamentul de linia a doua; doxorubicina și paclitaxelul sunt considerate cele mai active opțiuni. La pacienții cu un interval lung fără platină, se poate lua în considerare reintroducerea terapiei pe bază de platină.
- Imunoterapia anti-PD-1 cu pembrolizumab poate fi utilizată ca tratament de linia a doua la tumorile MSI-high/dMMR.
- Combinația dintre pembrolizumab și inhibitorul multikinazic lenvatinib poate fi utilizată ca tratament de linia a doua pentru tumorile microsatelit stabile (MSS), însă utilizarea sa poate fi limitată de aprobările reglementare sau de rambursare în diferite țări. Participarea la studii clinice ar trebui oferită tuturor pacienților cu boală recidivantă.

Înainte de aprobarea accelerată sau echivalentă a combinației lenvatinib + pembrolizumab în 2019 în SUA, Australia și Canada pentru tratamentul cancerului endometrial avansat non-MSI-H/dMMR, nu exista o terapie aprobată sau un standard acceptat pentru linia a doua.

Pembrolizumab în monoterapie este aprobat din 2017 în mai multe țări pentru un subgrup selectat de pacienți cu tumori solide MSI-H/dMMR, inclusiv cancer endometrial. De asemenea, dostarlimab în monoterapie a primit un aviz pozitiv CHMP pe 25 februarie 2021 pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer endometrial recurent sau avansat dMMR/MSI-H, care a progresat după tratament anterior pe bază de platină.

Chimioterapia citotoxică în tratamentul de linia a doua pentru cancerul endometrial avansat este asociată cu rate scăzute de răspuns ($\leq 15\%$), supraviețuire fără progresie scurtă (aproximativ 4 luni) și toxicitate semnificativă, ceea ce duce la supraviețuire globală și calitate a vieții reduse.

Aprobarea pembrolizumabului în monoterapie pentru tumorile MSI-H/dMMR s-a bazat pe studiul de fază 2 KEYNOTE-158, un studiu cu un singur braț, nefiind evaluată direct îmbunătățirea supraviețuirii globale comparativ cu alte terapii, inclusiv chimioterapia.

Rezultatele studiului KEYNOTE-158 (data de referință 5 octombrie 2020) la pacienții cu cancer endometrial avansat dMMR au arătat o rată de răspuns obiectiv (ORR) de 48,1%, o rată de răspuns complet de 13,9% și o supraviețuire mediană fără progresie (PFS) de 13,1 luni. Totuși, aproximativ 30% dintre pacienți au prezentat un eveniment de progresie la 3 luni, evidențiind agresivitatea bolii în contextul tratamentelor anterioare.

Lenvatinib (DC Lenvima) în asociere cu pembrolizumab, indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom endometrial avansat sau recidivant care manifestă progresia bolii în timpul sau după un tratament anterior cu o terapie pe bază de platină, în orice context, și care nu sunt eligibile pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie a fost aprobat în UE în noiembrie 2021.

Lenvatinib este un inhibitor al receptorilor tirozin kinazei (RTK) care inhibă selectiv activitățile kinazice ale receptorilor factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV), RFCEV1 (FLT1), RFCEV2 (KDR) și RFCEV3 (FLT4), în plus față de alți RTK legați de căile proangiogene și oncogene, inclusiv receptorii factorului de creștere a fibroblaștilor (FCF) RFCF1, 2, 3, și 4, receptorul factorului de creștere derivat din plachete sangvine (FCDP) RFCDP α , KIT și RET.

Eficacitate clinică

Carcinom endometrial

Eficacitatea lenvatinibului în asociere cu pembrolizumab a fost investigată în studiul 309, un studiu randomizat, multicentric, deschis, controlat activ, efectuat la pacienții cu CE avansat care fuseseră tratați anterior cu cel puțin un regim anterior de chimioterapie pe bază de platină, în orice context, inclusiv în contextul unui neoadjuvant și al unui adjuvant. Participanții puteau primi în total până la 2 terapii pe bază de platină, atât timp cât una era administrată în cadrul tratamentului neoadjuvant sau adjuvant. Studiul a exclus pacienții cu sarcom endometrial (inclusiv carcinosarcom) sau pacienți care au avut o boală autoimună activă sau o afecțiune medicală care necesită imunosupresie. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul de reparare a împerecherii greșite (MMR) [dMMR sau pMMR (nu dMMR)], folosind un test IHC validat. Stratul pMMR a fost la rândul său stratificat în funcție de statusul de performanță ECOG, regiunea geografică și istoricul iradierii regiunii pelvine.

Pacienții au fost randomizați (1: 1) în unul dintre următoarele brațe de tratament:

- lenvatinib 20 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu pembrolizumab 200 mg administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni.
- alegerea investigatorului, constând fie în doxorubicină 60 mg/m² administrată la fiecare 3 săptămâni, fie în paclitaxel 80 mg/m² administrat săptămânal – 3 săptămâni da și 1 săptămână nu.

Tratamentul cu lenvatinib și pembrolizumab a continuat până la progresia bolii, progresie definită pe baza criteriilor RECIST v1.1 și verificată de o comisie de analiză centrală independentă în regim orb (BICR), până la toxicitate intolerabilă sau, în cazul pembrolizumab, o perioadă de maximum 24 de luni. Administrarea tratamentului de studiu a fost permisă dincolo de progresia bolii definită pe baza criteriilor RECIST dacă investigatorul care a tratat a considerat că pacientul obține beneficii clinice și că tratamentul este tolerat. Un total de 121/411 (29) dintre pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib și pembrolizumab au urmat în continuare terapia de studiu după progresia bolii definită pe baza criteriilor RECIST. Durata medie a terapiei post-progresie a fost de 2,8 luni. Evaluarea stării tumorii a fost efectuată la fiecare 8 săptămâni.

Au fost înrolați și randomizați în total 827 de pacienți, care au primit tratamentul cu lenvatinib în asociere cu pembrolizumab (n = 411) sau tratamentul aflat la alegerea investigatorului – doxorubicină (n = 306) sau paclitaxel (n = 110). Caracteristicile la momentul inițial ale acestor pacienți au fost: vârsta mediană de 65 de ani (în intervalul 30-86), 50% în vârstă de 65 de ani sau peste; 61% caucazieni, 21% asiatici și 4% negri; SP ECOG egal cu 0 (59%) sau 1 (41%) și 84% având status tumoral pMMR, iar 16% status tumoral dMMR. Subtipurile histologice au fost: carcinom endometrioid (60%), carcinom seros (26%), carcinom cu celule clare (6%), carcinom mixt (5%) și alte tipuri (3%). Toți cei 827 de pacienți au primit terapie sistemică anterioară pentru CE: 69% au primit una, 28% au primit două și 3% au primit trei sau mai multe terapii sistemice anterioare. Treizeci și șapte la sută dintre pacienți au primit doar terapie anterioară neoadjuvantă sau adjuvantă.

Durata mediană a tratamentului de studiu a fost de 7,6 luni (interval de la 1 zi până la 26,8 luni). Durata mediană a expunerii la lenvatinib a fost de 6,9 luni (interval de la 1 zi până la 26,8 luni).

Unitățile de măsură principale ale rezultatului privind eficacitatea au fost SG și SFP (așa cum au fost evaluate de BICR utilizând criteriile RECIST 1.1). Unitățile de măsură secundare ale rezultatului privind eficacitatea au inclus RRO, conform evaluării efectuate de BICR utilizând criteriile RECIST 1.1. La analiza intermediară pre-specificată, cu un timp median de urmărire de 11,4 luni (interval: 0,3 până la 26,9 luni), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru SG și SFP în cadrul populației de pacienți din toate grupele.

Rezultatele privind eficacitatea pe subgrupuri MMR au fost în concordanță cu rezultatele generale ale studiului.

Analiza SG finală pre-specificată cu aproximativ 16 luni de durată de urmărire suplimentară de la analiza intermediară (timp median de urmărire general de 14,7 luni [interval: 0,3 până la 43,0 luni]) a fost efectuată fără ajustarea multiplicității. Rezultatele privind eficacitatea în cadrul populației de pacienți din toate grupele sunt rezumate în Tabelul 3. Curbele Kaplan-Meier pentru analiza SG finală și SFP intermediară sunt prezentate în Figurile 1 și, respectiv, 2.

Tabelul 3 Rezultatele eficacității în carcinomul endometrial, din Studiul 309		
Punct final	Lenvatinib cu pembrolizumab N = 411	Doxorubicină sau paclitaxel N = 416
SG		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	276 (67%)	329 (79%)
Mediana în luni (Î 95%)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Rată de risc ^a (Î 95%)	0,65 (0,55, 0,77)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
SFP^d		
Număr (%) de pacienți cu eveniment	281 (68%)	286 (69%)
Mediana în luni (Î 95%)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Rată de risc ^a (Î 95%)	0,56 (0,47, 0,66)	
Valoarea p ^c	< 0,0001	

RRO^d		
RRO ^e (Î 95%)	32% (27, 37)	15% (11,18)
Răspuns complet	7%	3%
Răspuns parțial	25%	12%
Valoarea p ^f	<0,0001	
Durata răspunsului^d		
Mediana în luni ^g (interval)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)

a: Pe baza modelului de regresie Cox stratificat

b: Valoare p nominală unilaterală pe baza testului stratificat log-rank (analiza finală). La analiza intermediară a SG cu un timp median de urmărire de 11,4 luni (interval: 0,3 până la 26,9 luni), a fost obținută superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic pentru SG comparând asocierea de lenvatinib și pembrolizumab cu doxorubicină sau paclitaxel (RR: 0,62 [Î 95%: 0,51, 0,75] valoare p < 0,0001).

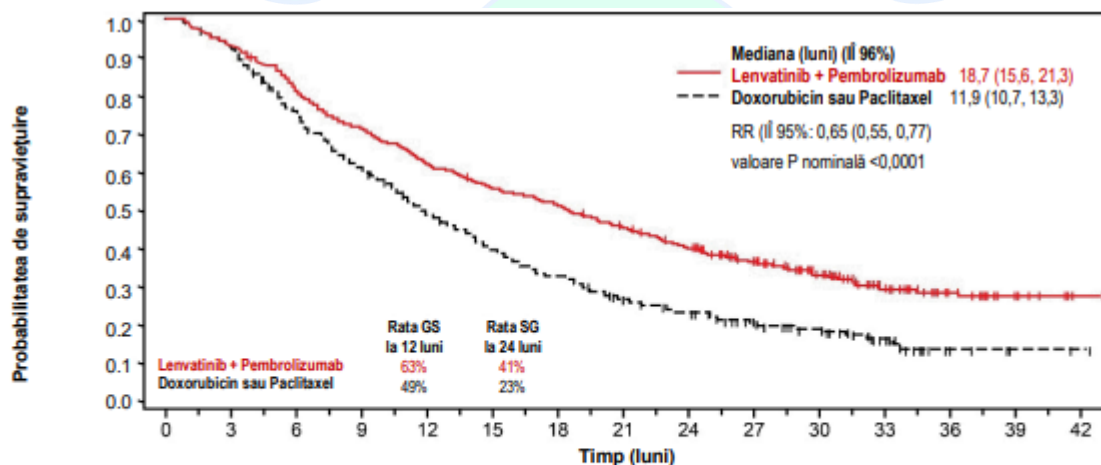
c: Valoare P unilaterală bazată pe testul stratificat log-rank d: La analiza intermediară pre-specificată

e: Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, ca răspuns confirmat, complet sau parțial

f: Pe baza metodei Miettinen și Nurminen stratificate în funcție de statusul de performanță ECOG, regiunea geografică și istoricul iradierii regiunii pelvine.

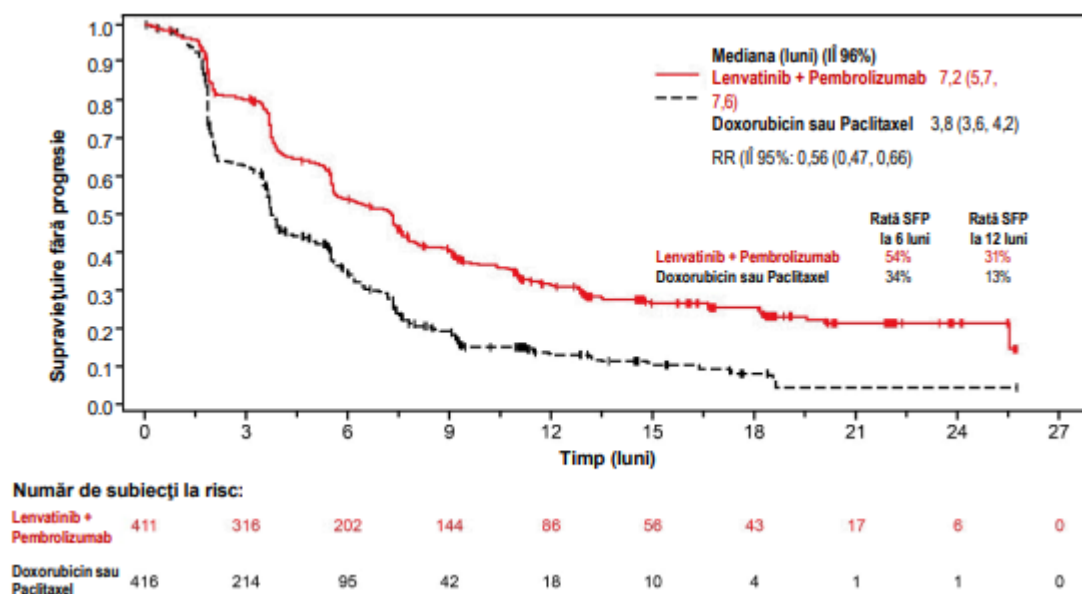
g: Pe baza estimării Kaplan-Meier.

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier ale supraviețuirii generale din Studiul 309*



*Bazată pe analiza finală specificată în protocol

Figura 2 Curbele Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresia bolii din Studiul 309



Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța lenvatinib în asociere cu pembrolizumab a fost evaluată la 530 de pacienți cu CE avansat care au primit 20 mg lenvatinib administrat o dată pe zi și 200 mg pembrolizumab administrat la fiecare 3 săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse (care apar la $\geq 20\%$ dintre pacienți) au fost hipertensiunea arterială (63%), diareea (57%), hipotiroidismul (56%), greața (51%), scăderea apetitului alimentar (47%), vărsăturile (39%), fatigabilitate (38%), scăderea ponderală (35%), artralgie (33%), proteinuria (29%), constipația (27%), cefaleea (27%), infecția tractului urinar (27%), disfonia (25%), durerile abdominale (23%), astenia (23%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (23%), stomatita (23%), anemia (22%) și hipomagnezemia (20%). Cele mai frecvente reacții adverse severe (care apar la $\geq 5\%$ dintre pacienți) (grad ≥ 3) au fost hipertensiunea arterială (37,2%), scăderea ponderală (9,1%), diareea (8,1%), creșterea lipazemiei (7,7%), scăderea apetitului alimentar (6,4%), astenia (6%), fatigabilitatea (6%), hipokaliemia (5,7%), anemia (5,3%) și proteinuria (5,1%). Oprirea tratamentului cu lenvatinib a avut loc la 30,6% dintre pacienți, iar oprirea tratamentului cu lenvatinib și pembrolizumab a avut loc la 15,3% dintre pacienți ca urmare a unei reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse (care apar la $\geq 1\%$ dintre pacienți) care au condus la oprirea tratamentului cu lenvatinib au fost hipertensiunea arterială (1,9%), diareea (1,3%), astenia (1,3%), scăderea apetitului alimentar (1,3%), proteinuria (1,3%) și scăderea ponderală (1,1%). Întreruperea dozei de lenvatinib ca urmare a unei reacții adverse a avut loc la 63,2% dintre pacienți. Întreruperea dozei de lenvatinib și pembrolizumab ca urmare a unei reacții adverse a avut loc la 34,3% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse (care apar la $\geq 5\%$ dintre pacienți) care au condus la întreruperea administrării lenvatinibului au fost hipertensiunea arterială (12,6%), diareea (11,5%), proteinuria (7,2%), vărsăturile (7%), fatigabilitatea (5,7%) și scăderea apetitului alimentar

(5,7%). Reducerea dozei de lenvatinib ca urmare a reacțiilor adverse a avut loc la 67,0% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse (care apar la $\geq 5\%$ dintre pacienți) care au dus la reducerea dozei de lenvatinib au fost hipertensiunea arterială (16,2%), diareea (12,5%), sindromul de eritrodisezie palmo-plantară (9,1%), fatigabilitatea (8,7%), proteinuria (7,7%), scăderea apetitului alimentar (6,6%), greața (5,5%), astenia (5,1%) și scăderea ponderală (5,1%).

2.EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul emis la data de 30 Martie 2022, a acordat **un beneficiu terapeutic important**, favorabil rambursării medicamentului cu DCI Lenvatinib pentru indicația *în asociere cu pembrolizumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom endometrial (CE) avansat sau recidivant, care manifestă progresia bolii în timpul sau după un tratament anterior cu o terapie pe bază de platină, în orice context, și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie.*

Lenvatinib utilizat în asociere cu pembrolizumab, este indicat ca tratament de linia a doua la pacientele adulte cu cancer endometrial avansat sau recurent, la care boala evoluează în timpul sau după o terapie anterioară pe bază de platină, administrat indiferent de stadiu, și care nu sunt eligibile pentru tratament chirurgical cu intenție curativă sau pentru radioterapie.

Asocierea lenvatinib + pembrolizumab a demonstrat într-un studiu de fază III randomizat o superioritate față de monoterapia cu doxorubicină sau paclitaxel la pacientele cu cancer endometrial avansat sau recurent, tratat anterior cu săruri de platină, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (+3,4 luni; HR=0,56 [IC 95%: 0,47-0,66]) și supraviețuirea globală (+6,9 luni; HR=0,62 [IC 95%: 0,51-0,75]).

Cu toate acestea, tratamentul este asociat cu o toxicitate mai mare, inclusiv o incidență crescută a evenimentelor adverse grave (53% vs 30%), și nu există concluzii clare privind impactul asupra calității vieții.

Comisia de Transparență consideră că lenvatinib în asociere cu pembrolizumab aduce o îmbunătățire moderată a beneficiului medical (ASMR III) comparativ cu monoterapia citotoxică (doxorubicină sau paclitaxel), în tratamentul de linia a doua al pacientelor adulte cu cancer endometrial avansat sau recurent, la care boala progresează în timpul sau după un tratament anterior pe bază de săruri de platină, indiferent de stadiul bolii, și care nu sunt eligibile pentru intervenție chirurgicală cu intenție curativă sau radioterapie.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului de evaluare nr. TA904, publicat pe website-ul NICE la data de 21 iunie 2023, asocierea medicamentului pembrolizumab cu lenvatinib, având indicația de la punctul 1.9, este recomandată, în cadrul autorizației de punere pe piață, pentru tratamentul cancerului endometrial avansat sau recurent la femei adulte:

- la care boala a progresat după chimioterapie pe bază de platină și
- care nu sunt candidate pentru intervenție chirurgicală curativă sau radioterapie.

Recomandarea se aplică doar dacă medicamentele sunt furnizate în conformitate cu acordurile comerciale stabilite.

Comisia a emis această recomandare deoarece nu există un standard clar de tratament pentru pacientele cu boală avansată sau recurentă tratată anterior, deși în practică se utilizează de obicei chimioterapie non-platinică.

Datele dintr-un studiu clinic arată că asocierea pembrolizumab + lenvatinib prelungește atât intervalul până la progresia bolii, cât și supraviețuirea globală comparativ cu chimioterapia non-platinică. Totuși, aceste rezultate sunt considerate incerte, deoarece în studiul clinic au fost utilizate tratamente care nu reflectă practica curentă din NHS, ceea ce limitează aplicabilitatea directă a rezultatelor.

Asocierea îndeplinește criteriile pentru un tratament care prelungește viața în stadiu terminal (end-of-life). Există însă incertitudini în modelul economic privind durata efectului după oprirea pembrolizumab la 2 ani. Cu toate acestea, raportul cost-eficacitate se încadrează în limitele considerate acceptabile pentru tratamentele de tip end-of-life, motiv pentru care asocierea este recomandată.

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului de evaluare nr. SMC2474 din data de 9 septembrie 2022, asocierea pembrolizumab + lenvatinib este acceptată pentru utilizare restricționată în NHS Scotland, pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent la paciente adulte care prezintă progresia bolii după sau în timpul unei terapii anterioare pe bază de platină, indiferent de contextul terapeutic, și care nu sunt candidate pentru intervenție chirurgicală curativă sau radioterapie.

Utilizarea este condiționată de un criteriu de oprire a tratamentului după maximum doi ani de administrare.

Asocierea pembrolizumab + lenvatinib a demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii fără progresie și a supraviețuirii globale comparativ cu chimioterapia la pacientele cu cancer endometrial avansat sau recurent, cu boală progresivă după tratament pe bază de platină.

Recomandarea SMC ia în considerare beneficiile schemelor de acces al pacienților (Patient Access Schemes), care îmbunătățesc cost-eficiența tratamentului și este condiționată de menținerea acestora sau de menținerea unor prețuri echivalente ori mai mici.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Conform raportului de evaluare cu nr. A21-162/13.04.2022 care a evaluat asocierea pembrolizumab + lenvatinib pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer endometrial avansat sau recurent, la care boala a progresat în timpul sau după chimioterapie pe bază de platină și pentru care chirurgia sau radioterapia curativă nu mai sunt posibile, terapia de comparație adecvată (ACT) este terapia aleasă de medic. Aceasta include terapii precum tratamentul endocrin (medroxiprogesteron acetat, megestrol acetat), chimioterapie sistemică (inclusiv re-tratament cu platină, doxorubicină, paclitaxel sau combinații precum carboplatină + paclitaxel), precum și cea mai bună îngrijire de susținere reprezentată de terapia care asigură cel mai bun tratament de susținere, optimizat individual pentru pacient, pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții.

Rezultatul evaluării beneficiului adițional:

- La paciențele pentru care doxorubicina sau paclitaxelul reprezintă opțiunea adecvată: beneficiu adițional considerabil.
- La paciențele pentru care este preferată o altă opțiune terapeutică decât doxorubicina sau paclitaxelul: beneficiu adițional nedemonstrat.

Datele provin din studiile KEYNOTE-775/309, care au inclus exclusiv pacienți cu status de performanță ECOG 0–1 și progresie după tratament pe bază de platină, ceea ce generează incertitudini privind aplicabilitatea rezultatelor la pacienți cu ECOG ≥ 2 sau în alte contexte clinice.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Conform deciziei adoptată la data de 7 iulie 2022, G-BA a evaluat asocierea pembrolizumab + lenvatinib indicată la pacienți adulți cu carcinom endometrial avansat sau recidivant, a căror boală a progresat în timpul sau după o terapie anterioară pe bază de platină și care nu au opțiuni de chirurgie curativă sau radioterapie.

Pentru această populație, G-BA nu a definit o terapie de comparație adecvată (ACT) unică, ci a stabilit o terapie la alegerea medicului. Aceasta include următoarele scheme terapeutice:

- terapie endocrină (hormonală): cu medroxiprogesteron acetat sau megestrol acetat.
- chimioterapie sistemică (inclusiv reluarea terapiei pe bază de platină): cisplatină (ca monoterapie sau în combinație cu doxorubicină), doxorubicină (ca monoterapie sau în combinație cu cisplatină) sau monoterapie cu paclitaxel. De asemenea, este inclusă combinația de carboplatină cu paclitaxel.
- cea mai bună îngrijire de susținere (Best-Supportive-Care (BSC), definită ca terapia optimă, individualizată pentru pacientă, cu scopul de a ameliora simptomele și de a îmbunătăți calitatea vieții.

Evaluarea beneficiului adițional s-a bazat în principal pe datele din studiul clinic de fază III KEYNOTE-775, un studiu randomizat, deschis, care a comparat pembrolizumab + lenvatinib cu terapia la alegerea medicului (predominant doxorubicină sau paclitaxel). Rezultatele au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic și clinic

relevantă a supraviețuirii globale în favoarea asocierii pembrolizumab + lenvatinib, aceasta reprezentând principalul argument pentru aprecierea beneficiului adițional ca fiind considerabil.

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că DCI LENVATINIBUM este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 12 țări, state membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Cehia, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Suedia) și Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

**) Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar.*

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericile pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o

perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.

În acest caz, comparatorul este reprezentat de medicamentul inovativ Lenvima.

Medicamentul LENVIMA 4 mg capsule este condiționat în cutie x 30 capsule, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA, conform CANAMED (OMS nr. 5994/2024 actualizat), de 5.336,29 lei (PAM= 177,87 lei).

Medicamentul LENVIMA 10 mg capsule este condiționat în cutie x 30 capsule, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA, conform CANAMED (OMS nr. 5994/2024 actualizat), de 6.923,04 lei (PAM= 230,76 lei).

Medicamentul Keytruda 25 mg/ml este condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă transparentă x 4 ml concentrat (100 mg pembrolizumab) având un preț cu amănuntul maximal cu TVA, conform CANAMED (OMS nr. 5994/2024 actualizat), de 12.417,75 lei.

Calculul costului terapiei cu asocierea medicamentelor cu DC Lentulil (DCI Lenvatinibum) + DC KEYTRUDA 25 mg/ml (DCI Pembrolizumabum)

Conform RCP: Doza recomandată de LENTULIL este de 20 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, în asociere cu pembrolizumab fie 200 mg la fiecare 3 săptămâni, fie 400 mg la fiecare 6 săptămâni, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute, până la toxicitate intolerabilă sau progresia bolii.

Costul terapiei cu Lentulil 10 mg pentru 1 an calendaristic: $PAM \times 2 \text{ cps./zi} \times 365 \text{ zile} = 150,84 \text{ lei} \times 2 \text{ cps.} \times 365 \text{ zile} = 110.113,2 \text{ lei}$.

Costul terapiei cu KEYTRUDA pentru 1 an calendaristic:

- pentru schema la 3 săptămâni: $PAM \times 2 \text{ flac.} \times 17 \text{ cicluri} = 12.417,75 \text{ lei} \times 2 \times 17 = 422.203,5 \text{ lei}$.

- pentru schema la 6 săptămâni: $PAM \text{ lei} \times 4 \text{ flac.} \times 8 \text{ cicluri} = 12.417,75 \text{ lei} \times 4 \times 8 = 397.368 \text{ lei}$.

Total cost anual schemă terapeutică LENTULIL 10 mg + KEYTRUDA = $110.113,2 \text{ lei} + 422.203,5 \text{ lei} = 532.316,7 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 3 săptămâni, respectiv: $110.113,2 \text{ lei} + 397.368 \text{ lei} = 507.481,2 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 6 săptămâni.

Costul terapiei cu Lentulil pentru 1 an calendaristic, pentru doza ajustată de 14 mg administrate oral, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg + o capsulă de 4 mg): $(PAM \text{ Lentulil } 10 \text{ mg} + PAM \text{ Lentulil } 4 \text{ mg}) \times 365 \text{ zile} = (150,84 \text{ lei} + 116,46 \text{ lei}) \times 365 \text{ zile} = 97.564,5 \text{ lei}$.

Total cost anual pentru doza ajustată de 14 mg lenvatinib, pentru schemă terapeutică LENTULIL + KEYTRUDA = $97.564,5 \text{ lei} + 422.203,5 \text{ lei} = 519.768 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 3 săptămâni, respectiv: $97.564,5 \text{ lei} + 397.368 \text{ lei} = 494.932,5 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 6 săptămâni.

Costul terapiei cu Lentulil pentru 1 an calendaristic, pentru doza ajustată de 8 mg administrate oral, o dată pe zi (2 capsule de 4 mg): $PAM \times 2 \text{ cps./zi} \times 365 \text{ zile} = 116,46 \text{ lei} \times 2 \times 365 = 85.015,8 \text{ lei}$.

Total cost anual pentru doza ajustată de 8 mg lenvatinib, pentru schemă terapeutică LENTULIL + KEYTRUDA = $85.015,8 \text{ lei} + 422.203,5 \text{ lei} = 507.219,3 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 3 săptămâni, respectiv: $85.015,8 \text{ lei} + 397.368 \text{ lei} = 482.383,8 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 6 săptămâni.

Calculul costului terapiei cu asocierea medicamentelor cu DC Lenvima (DCI Lenvatinibum) + DC KEYTRUDA 25 mg/ml (DCI Pembrolizumabum)

Costul terapiei cu Lenvima 10 mg pentru 1 an calendaristic: $PAM \times 2 \text{ cps./zi} \times 365 \text{ zile} = 230,76 \text{ lei} \times 2 \text{ cps.} \times 365 \text{ zile} = 168.454,8 \text{ lei}$.

Total cost anual schemă terapeutică LENVIMA 10 mg + KEYTRUDA = $168.454,8 \text{ lei} + 422.203,5 \text{ lei} = 590.658,3 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 3 săptămâni, respectiv: $168.454,8 \text{ lei} + 397.368 \text{ lei} = 565.822,8 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 6 săptămâni.

Costul terapiei cu Lenvima pentru 1 an calendaristic, pentru doza ajustată de 14 mg administrate oral, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg + o capsulă de 4 mg): $(PAM \text{ Lenvima } 10 \text{ mg} + PAM \text{ Lenvima } 4 \text{ mg}) \times 365 \text{ zile} = (230,76 \text{ lei} + 177,87 \text{ lei}) \times 365 \text{ zile} = 149.149,95 \text{ lei}$.

Total cost anual pentru doza ajustată de 14 mg lenvatinib, pentru schemă terapeutică LENVIMA + KEYTRUDA = $149.149,95 \text{ lei} + 422.203,5 \text{ lei} = 571.353,45 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 3 săptămâni, respectiv: $149.149,95 \text{ lei} + 397.368 \text{ lei} = 546.517,95 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 6 săptămâni.

Costul terapiei cu Lenvima pentru 1 an calendaristic, pentru doza ajustată de 8 mg administrate oral, o dată pe zi (2 capsule de 4 mg): $PAM \times 2 \text{ cps./zi} \times 365 \text{ zile} = 177,87 \text{ lei} \times 2 \times 365 = 129.845,1 \text{ lei}$.

Total cost anual pentru doza ajustată de 8 mg lenvatinib, pentru schemă terapeutică LENVIMA + KEYTRUDA = $129.845,1 \text{ lei} + 422.203,5 \text{ lei} = 552.048,6 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 3 săptămâni, respectiv: $129.845,1 \text{ lei} + 397.368 \text{ lei} = 527.213,1 \text{ lei}$ pentru schema de administrare a pembrolizumabului la 6 săptămâni.

Impact bugetar

	Cost anual Lentulil+Keytruda		Cost anual Lenvima+Keytruda		Impact bugetar Lentulil+Keytruda vs. Lenvima+Keytruda	
	200 mg Keytruda la 3 săpt.	400 mg Keytruda la 6 săpt.	200 mg Keytruda la 3 săpt.	400 mg Keytruda la 6 săpt.	200 mg Keytruda la 3 săpt.	400 mg Keytruda la 6 săpt.
Doza Lenvatinib 20 mg / zi	532.316,70	507.481,20	590.658,30	565.822,80	-9,87 %	-10,31 %
Doza Lenvatinib 14 mg / zi	519.768	494.932,50	571.353,45	546.517,95	-9,02 %	-9,43 %
Doza Lenvatinib 8 mg / zi	507.219,3	482.383,8	552.048,60	527.213,10	-8,12 %	-8,50 %

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4¹ - Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT-1 - major/important din partea HAS, pe DCI	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC), pe DCI, 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. Generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	

3.2. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.2. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează între 30% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul genericelor, și între 15% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul biologicilor, per pacient, per an	15
Total	80

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENTULIL 4 mg capsule, LENTULIL 10 mg capsule, pentru indicația terapeutică „*LENTULIL în asociere cu pembrolizumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom endometrial (CE) avansat sau recidivant, care manifestă progresia bolii în timpul sau după un tratament anterior cu o terapie pe bază de platină, în orice context, și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie, întrunește punctajul de includere necondiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENTULIL 4 mg capsule, LENTULIL 10 mg capsule, pentru indicația terapeutică „*LENTULIL în asociere cu pembrolizumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom endometrial (CE) avansat sau recidivant, care manifestă progresia bolii în timpul sau după un tratament anterior cu o terapie pe bază de platină, în orice context, și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie.*”

Referințe bibliografice:

1. EPAR Lenvima, INN-lenvatinib
2. ESMO Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆
3. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19557_LENVIMA_Endom%C3%A8tre_PIC_AvisDef_CT19557_.pdf
4. NICE Pembrolizumab with lenvatinib for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer
5. SMC In Confidence



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. IQWIG A21-162 - Lenvatinib - Extract of dossier assessment - Version 1.0

7. G-BA Beschluss

8.RCP_16336_25.11.25.pdf

Raport finalizat în data de: 22.06.2026

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei

