



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENVATINIBUM

INDICAȚIE: *administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) avansat sau inoperabil, care nu au urmat anterior nicio formă de terapie sistemică*

Data depunerii dosarului

16.03.2026

Numărul dosarului

19194

PUNCTAJ: 65

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 hepatocelular (CHC)

LENTULIL administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) avansat sau inoperabil, care nu au urmat anterior nicio formă de terapie sistemică.

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.

Carcinom hepatocelular

Doza zilnică recomandată de lenvatinib este de 8 mg (două capsule de 4 mg) o dată pe zi pentru pacienți cu greutatea corporală < 60 kg și 12 mg (trei capsule de 4 mg) pentru pacienți cu greutatea corporală ≥ 60 kg. Ajustarea dozei se bazează numai pe aspectele legate de toxicitate observate și nu pe modificări ale greutății corporale ce survin pe parcursul tratamentului. Doza zilnică trebuie modificată după cum este necesar, în funcție de planul de management al aspectelor legate de doze/toxicitate.

Ajustarea dozei și oprirea tratamentului pentru CHC

Abordarea terapeutică a anumitor reacții adverse poate să necesite ajustarea dozei, întreruperea sau oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib. Reacțiile adverse ușoare până la moderate (de exemplu de grad 1 sau 2) nu impun de obicei întreruperea administrării lenvatinibului, cu excepția cazului în care acestea devin intolerabile pentru pacient, în pofida unei gestionări terapeutice optime. Pentru toxicitățile legate de administrarea lenvatinib, vezi Tabelul 2. Detaliile privind monitorizarea, ajustarea dozelor și întreruperea tratamentului se găsesc în Tabelul 1.

Tabelul 1 Modificări ale dozei pentru doza zilnică recomandată de lenvatinib la pacienți cu CHC			
Doza inițială		Greutate corporală ≥ 60 kg 12 mg (trei capsule de 4 mg administrate oral, o dată pe zi)	Greutate corporală < 60 kg 8 mg (două capsule de 4 mg administrate oral, o dată pe zi)
Cazuri de toxicitate persistentă și intolerabilă de grad 2 sau 3^a			
Reacție adversă	Modificare	Doză ajustată^b (greutate corporală ≥ 60 kg)	Doză ajustată^b (greutate corporală < 60 kg)
Prima apariție ^c	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial ^d	8 mg (două capsule de 4 mg) administrate oral, o dată pe zi	4 mg (o capsulă de 4 mg) administrată oral, o dată pe zi
A doua apariție (aceeași reacție sau o reacție nouă)	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial ^d	4 mg (o capsulă de 4 mg) administrată oral, o dată pe zi	4 mg (o capsulă de 4 mg) administrată oral, o dată la două zile

A treia apariție (aceeași reacție sau o reacție nouă)	Întrerupere până la ameliorare până la grad 0-1 sau nivelul de la momentul inițial ^d	4 mg (o capsulă de 4 mg) administrată oral, o dată la două zile	Oprirea tratamentului
---	---	---	-----------------------

Cazuri de toxicitate cu risc vital (grad 4): oprirea tratamentului^e

a: Pentru greață, vărsături sau diaree, inițiați o terapie medicală de abordare a reacției adverse, înainte de a întrerupe sau a reduce doza.

b: Se reduce doza succesiv, în funcție de nivelul anterior al dozei (12 mg, 8 mg, 4 mg sau 4 mg o dată la două zile).

c: Toxicitate hematologică sau proteinurie: nu este necesară ajustarea dozei la prima apariție a reacției.

d: Pentru toxicitate hematologică, administrarea dozelor poate reîncepe după ameliorarea până la grad 2; pentru proteinurie, se reia tratamentul după o ameliorare până la mai puțin de 2 g/24 ore.

e: Cu excepția valorilor anormale ale rezultatelor de laborator considerate a nu prezenta risc vital, care trebuie abordate la fel ca reacțiile de grad 3.

Gradele de severitate se bazează pe criteriile terminologice comune privind evenimentele adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) ale Institutului Național de Cancer (National Cancer Institute, NCI) al SUA.

Tabelul 2 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	Oprire	Nu se reia administrarea.
Proteinurie	≥ 2 g / 24 de ore	Întrerupere	Ameliorare până la mai puțin de 2 g/24 de ore.
Sindrom nefrotic	-	Oprire	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*	Oprire	Nu se reia administrarea.
Disfuncție cardiacă	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4	Oprire	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*	Opre	Nu se reia administrarea.
Tromboembolii arteriale	Orice grad	Opre	Nu se reia administrarea.
Hemoragie	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1.
	Grad 4	Opre	Nu se reia administrarea.
Perforație sau fistulă gastrointestinală	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul inițial.
	Grad 4	Opre	Nu se reia administrarea.
Fistulă non- gastrointestinală	Grad 4	Opre	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)	Opre	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

CHC

Pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, de rasă albă sau de sex feminin sau pacienții cu afectare a funcției hepatice mai severă la momentul inițial (Child-Pugh A scor 6 comparativ cu scor 5) par a avea o tolerabilitate redusă la lenvatinib. Toți pacienții cu CHC, cu excepția celor cu afectare moderată sau severă a funcției hepatice sau afectare severă a funcției renale, trebuie să înceapă tratamentul cu doza inițială recomandată de 8 mg (două capsule de 4 mg) pentru greutatea corporală < 60 kg și 12 mg (trei capsule de 4 mg) pentru greutatea corporală ≥ 60 kg, care trebuie ajustată ulterior în funcție de tolerabilitatea individuală.

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

CHC

La pacienții care au participat la studiul privind CHC, nu a fost necesară ajustarea dozei pe baza funcției hepatice la pacienții cu afectare ușoară a funcției hepatice (Child-Pugh A). Datele disponibile, foarte limitate cantitativ, nu sunt suficiente pentru a permite emiterea unei recomandări cu privire la doză pentru pacienții cu CHC și afectare

moderată a funcției hepatice (Child-Pugh B). Se recomandă monitorizarea riguroasă a siguranței globale a tratamentului la acești pacienți.

Lenvatinib nu a fost studiat la pacienți cu afectare severă a funcției hepatice (Child-Pugh C) și nu este recomandat pentru astfel de pacienți

Pacienți cu afectare a funcției renale

CHC

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale la pacienții cu afectare ușoară sau moderată a funcției renale. Datele disponibile nu permit emiterea unei recomandări cu privire la doză pentru pacienți cu CHC și afectare severă a funcției renale.

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lenvatinibului la copii și adolescenți cu vârsta 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 vârsta 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 administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) avansat sau inoperabil, care nu au urmat anterior nicio formă de terapie sistemică*”, 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 hepatocelular (CHC)

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă aproximativ 85-90% din toate cancerurile hepatice. În prezent, CHC este principala cauză de deces prin cancer la pacienții cu ciroză și constituie o problemă majoră de sănătate publică. Rata de vindecare a CHC este de aproximativ 25%, iar rata globală de supraviețuire la 5 ani este sub 30%. Vaccinarea împotriva infecției cu virusul hepatitic B (VHB) și terapiile antivirale pentru infecțiile cu VHB și virusul hepatitic C (VHC) au redus incidența CHC asociat acestor etiologii, însă creșterea la nivel mondial a CHC asociat cu boala steatozică hepatică asociată disfuncției metabolice ridică noi provocări.

Progresele în tehnicile chirurgicale și în terapiile locoregionale au condus la îmbunătățirea rezultatelor pentru tumorile în stadii incipiente și intermediare, cu o supraviețuire mediană globală estimată de peste 60 de luni și, respectiv, de aproximativ 30 de luni. Cu toate acestea, aproximativ 50-60% dintre pacienți sunt diagnosticați într-un stadiu avansat al bolii sau evoluează către acesta, situație în care evoluția naturală a bolii este nefavorabilă, cu o supraviețuire mediană globală de numai 6-8 luni.

Imunoterapiile au transformat semnificativ prognosticul carcinomului hepatocelular avansat. În prezent, regimurile combinate utilizate ca tratament de primă linie ating o supraviețuire mediană globală de 16-24 de luni și determină răspunsuri de lungă durată, astfel încât aproximativ 25% dintre pacienți sunt în viață la 3-4 ani.

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă al șaselea cel mai frecvent tip de cancer și a treia cauză de deces prin cancer la nivel mondial. Aproximativ 70% dintre cazurile de cancer hepatic sunt înregistrate în Asia de Est, Asia de Sud-Est și Africa, unde incidența standardizată în funcție de vârstă este de 8,5-14,7 cazuri/100.000 locuitori, atingând valoarea maximă în Mongolia (96,1/100.000 locuitori). În America și Europa, incidența este considerabil mai redusă, de 5,1, respectiv 5,7 cazuri/100.000 locuitori.

La nivel mondial, principalele cauze ale CHC sunt infecția cronică cu virusul hepatitic B (40%), infecția cu virusul hepatitic C (29,3%), boala hepatică asociată consumului de alcool (18,7%) și boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (7,2%). Există însă variații regionale importante: în Asia de Est, infecția cu VHB este responsabilă pentru până la 62% dintre cazuri; în America de Nord, VHC și boala hepatică asociată consumului de alcool contribuie cu 36,8%, respectiv 33,5%; în Europa de Vest, VHC reprezintă principala cauză (37%), iar în Europa

Centrală și de Est, predomină boala hepatică asociată consumului de alcool (50%). În ultimele decenii, măsurile de prevenție și tratamentele antivirale au redus incidența cazurilor de etiologie virală, în timp ce ponderea cazurilor bolii hepatice steatozice asociată disfuncției metabolice este în continuă creștere.

Prevenția carcinomului hepatocelular este împărțită în trei niveluri: prevenție primară, care urmărește evitarea apariției factorilor de risc; prevenție secundară, care vizează depistarea precoce și reducerea incidenței bolii prin screening și tratamentul factorilor etiologici; și prevenție terțiară, care are ca scop prevenirea recurenței după tratamentul curativ.

Măsurile cu eficacitate dovedită includ vaccinarea universală împotriva virusului hepatitic B, tratamentul antiviral al infecțiilor cronice cu VHB și VHC, precum și programele de screening prin ecografie abdominală și determinarea alfa-fetoproteinei (AFP) la fiecare 6 luni pentru persoanele cu risc crescut. Tratamentul cu tenofovir și entecavir reduce riscul de CHC la pacienții cu VHB, iar antiviralele cu acțiune directă scad riscul la cei cu VHC.

Ghidurile recomandă, de asemenea, renunțarea la consumul de alcool și tutun, controlul greutatei corporale, activitatea fizică și controlul factorilor de risc metabolici. Consumul de cafea este asociat cu o reducere dependentă de doză a riscului de CHC.

Diagnosticul carcinomului hepatocelular (CHC) depinde de contextul clinic și de existența factorilor de risc, precum ciroza sau infecția cronică cu virusul hepatitic B. La pacienții cu risc crescut, diagnosticul poate fi stabilit neinvaziv prin criterii imagistice pe CT, RMN sau ecografie cu contrast, fără necesitatea confirmării histologice.

Dacă o leziune suspectă nu îndeplinește criteriile diagnostice la prima investigație, se recomandă repetarea imagisticii după aproximativ 3 luni (pentru leziuni ≥ 1 cm). Pentru leziuni mai mari sau neclare, se indică fie schimbarea metodei imagistice (de exemplu RMN după CT), fie efectuarea unei biopsii.

Stadializarea este importantă pentru stabilirea strategiei terapeutice optime; aceasta include evaluarea extensiei tumorale, a funcției hepatice, a hipertensiunii portale, a alfa-fetoproteinei (AFP) și a statusului de performanță clinică.

Rezonanța magnetică cu contrast (CEMRI) sau tomografia computerizată cu contrast (CECT) pot evalua extensia tumorii, inclusiv numărul și dimensiunea nodulilor, invazia vasculară și diseminarea extrahepatică. CT-ul toracic, abdominal și pelvin este utilizat pentru excluderea metastazelor extrahepatice. Scintigrafia osoasă de rutină preoperatorie pentru detectarea metastazelor osoase asimptomatice la pacienții cu CHC rezecabil nu este justificată, iar utilitatea sa în CHC avansat rămâne neclară.

Funcția hepatică este evaluată prin scorurile Child-Pugh (bilirubină serică, albumină serică, ascită, timp de protrombină și encefalopatie hepatică) și/sau ALBI (albumină-bilirubină). În contextul transplantului hepatic ortotopic, scorul MELD-Na (care include creatinina serică, bilirubina serică, INR și sodiul seric) este utilizat pentru prioritizarea pacienților pe listele de așteptare.

Peste 90% dintre tumorile CHC cu grad ALBI 1 sunt Child-Pugh A, iar gradul ALBI 2 include o proporție mare de pacienți Child-Pugh A.

Criteriile Baveno VII clasifică hipertensiunea portală folosind metode indirecte (varice esofagiene și/sau splenomegalie, număr de trombocite $<100 \times 10^9/L$) sau măsurători invazive (gradientul presiunii venoase hepatice >10 mmHg). Pacienții cu hipertensiune portală și fibroză hepatică avansată sau ciroză trebuie monitorizați prin endoscopie digestivă superioară periodică, conform ghidurilor.

Sistemul BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) este cel mai utilizat și împarte CHC în cinci stadii clinice: foarte precoce (BCLC 0), precoce (BCLC A), intermediar (BCLC B), avansat (BCLC C) și terminal (BCLC D). Supraviețuirea mediană globală cu tratament este de peste 5 ani în stadiile 0 și A, aproximativ 2,5 ani în stadiul B, 2 ani în stadiul C și 3 luni în stadiul D.

În stadiile foarte precoce (BCLC 0), tratamentul este curativ și constă în ablație locală (distrugerea tumorii prin căldură sau microunde), cu supraviețuire foarte bună, adesea de peste 5 ani.

În stadiile precoce (BCLC A), se folosesc tratamente curative precum rezecția chirurgicală, transplantul hepatic sau ablația. Supraviețuirea este de aproximativ 60-70% la 5 ani după rezecție și poate ajunge la 70-80% la 5 ani după transplant.

În stadiul intermediar (BCLC B), tratamentul principal este transarterial: chemoembolizare (TACE - introducerea de chimioterapie direct în artera tumorii și blocarea vasului) sau radioembolizare (TARE - tratament cu microsfere radioactive). Supraviețuirea mediană este în jur de 26-30 luni. În unele cazuri se folosesc și combinații cu imunoterapie.

Managementul carcinomului hepatocelular avansat se bazează în principal pe tratament sistemic, deoarece boala nu mai este eligibilă pentru abordări curative locale. Alegerea terapiei depinde de funcția hepatică (ideal conservată, de tip Child-Pugh A), de statusul general al pacientului (ECOG 0–1) și de absența complicațiilor majore.

În prima linie, standardul actual este reprezentat de combinațiile pe bază de imunoterapie, care au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale supraviețuirii comparativ cu terapiile clasice. Cea mai utilizată opțiune este combinația atezolizumab–bevacizumab, care crește supraviețuirea mediană la aproximativ 19 luni, cu o rată de răspuns tumoral de aproximativ 30%. O altă schemă importantă este durvalumab–tremelimumab, care oferă beneficii de supraviețuire inclusiv pe termen lung, cu rezultate la 5 ani de aproximativ 20%. Alte combinații eficiente includ nivolumab–ipilimumab, asociată cu rate mai mari de răspuns tumoral (până la 36%), dar și cu toxicitate mai crescută, precum și camrelizumab–rivoceranib, care a arătat îmbunătățiri atât în supraviețuirea globală, cât și în supraviețuirea fără progresie, dar cu frecvență mai mare a reacțiilor adverse.

Pentru pacienții care nu pot primi imunoterapie, se folosesc terapii țintite orale, în special lenvatinib sau sorafenib. Lenvatinib este preferat datorită unui control tumoral mai bun și a unei supraviețuiri fără progresie superioare, deși supraviețuirea globală este similară sau ușor mai bună decât sorafenib.

În linia a doua, după progresia bolii, opțiunile includ regorafenib, cabozantinib și ramucirumab (acesta din urmă doar la pacienți cu alfa-fetoproteină crescută). Aceste terapii oferă câștiguri modeste de supraviețuire, dar sunt importante pentru prelungirea controlului bolii.

Pe lângă tratamentul oncologic, este esențială gestionarea complicațiilor și a simptomelor. Radioterapia poate fi utilizată pentru controlul durerii în metastazele osoase sau pentru durere hepatică severă, iar în stadiile terminale accentul se mută pe îngrijiri paliative și suportive.

În esență, tratamentul CHC avansat s-a mutat de la monoterapia cu sorafenib la imunoterapii combinate, care oferă rezultate semnificativ mai bune în supraviețuire și răspuns tumoral, iar terapiile țintite rămân o alternativă importantă atunci când imunoterapia nu este posibilă.

În stadiul terminal (BCLC D), tratamentul este paliativ și se concentrează pe controlul simptomelor, suport nutrițional și îngrijiri pentru îmbunătățirea calității vieții, deoarece supraviețuirea este de aproximativ 3 luni.

Lenvatinib- Eficacitate clinică

Carcinomul hepatocelular

Eficacitatea clinică și siguranța lenvatinib au fost evaluate printr-un studiu de fază 3 randomizat, cu etichetă deschisă, multicentric, internațional (REFLECT) la pacienți cu carcinom hepatocelular inoperabil (CHC). În total, 954 de pacienți au fost repartizați randomizat în raport de 1:1 pentru a li se administra fie lenvatinib (12 mg [greutate corporală la momentul inițial ≥ 60 kg] sau 8 mg [greutate corporală la nivelul inițial < 60 kg]) administrat oral, o dată pe zi, fie sorafenib 400 mg administrat oral, de două ori pe zi.

Criteriile de eligibilitate pentru participarea la studiu au fost starea funcției hepatice evaluată ca fiind Child-Pugh clasa A și un status de performanță conform Grupului Estic de Cooperare Oncologică (ECOG PS) 0 sau 1. Au fost excluși pașienții care urmaseră deja anterior o terapie sistemică anticancer pentru CHC avansat/inoperabil sau orice tip de terapie anti-FCEV. Leziunile țintă tratate anterior prin radioterapie sau terapie locoregională trebuiau să prezinte dovezi radiografice de progresie a bolii. Pacienții cu o ocupare hepatică $\geq 50\%$, invazie clară a ductului biliar sau a unei ramuri principale a venei porte (Vp4) evidențiate de testele imagistice au fost, de asemenea, excluși.

• Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare pentru grupurile tratate cu lenvatinib și sorafenib și sunt prezentate mai jos pentru toți cei 954 de pacienți randomizați:

- Vârsta mediană: 62 de ani
- Sex masculin: 84%
- Caucazieni: 29%, asiatici: 69%, negri sau afroamericani: 1,4%
- Greutate corporală: < 60 kg - 31%, 60-80 kg – 50%, > 80 kg - 19%
- Status de performanță conform Grupului Estic de Cooperare Oncologică (ECOG PS) de 0: 63%, ECOG PS de 1:

37%

- Child-Pugh A: 99%, Child-Pugh B: 1%

- Etiologie: hepatită B (50%), hepatită C (23%), alcool (6%)
- Absența invaziei macroscopice a venei porte (IMVP): 79%
- Absența IMVP, a răspândirii tumorale extrahepatice (REH) sau a ambelor: 30%
- Ciroză subiacentă (conform unei evaluări imagistice independente): 75%
- Stadiul Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B: 20%; stadiul BCLC C: 80%
- Tratamente anterioare: hepatectomie (28%), radioterapie (11%), terapii locoregionale, inclusiv (chemo)embolizare transarterială (52%), ablație prin radiofrecvență (21%) și injectare percutană de etanol (4%).

Criteriul de evaluare primar de eficacitate a fost supraviețuirea globală (SG). Lenvatinib a fost noninferior în ceea ce privește SG sorafenibului, cu RR = 0,92 [Î 95% de (0,79, 1,06)] și o SG de 13,6 luni vs 12,3 luni. Rezultatele pentru criteriile de evaluare surrogat (supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) și rata răspunsului obiectiv (RRO)) sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3 Rezultate privind eficacitatea din studiul REFLECT la pacienți cu CHC				
Parametru de eficacitate	Raportul riscului^{a, b} (Î 95%)	Valoarea p^d	Mediana (Î 95%)^e	
			Lenvatinib (N=478)	Sorafenib (N=476)
SG	0,92 (0,79, 1,06)	Neaplicabil	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
SFPB^g (mRECIST)	0,64 (0,55, 0,75)	< 0,00001	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
			Procente (Î 95%)	
RRO^{c, f, g} (mRECIST)	Neaplicabil	< 0,00001	41% (36%, 45%)	12% (9%, 15%)

Termen limită pentru obținerea datelor: 13 noiembrie 2016.

a: Raportul riscului (RR) se referă la lenvatinib vs. sorafenib, pe baza unui model Cox ce include grupul de tratament ca factor.

b: Stratificat după regiuni (regiunea 1: Asia-Pacific; regiunea 2: Vest), invazia macroscopică a venei porte sau răspândire extrahepatică sau ambele (da, nu), ECOG PS (0, 1) și greutatea corporală (< 60 kg, ≥ 60 kg).

c: Rezultatele se bazează pe răspunsuri confirmate și neconfirmate.

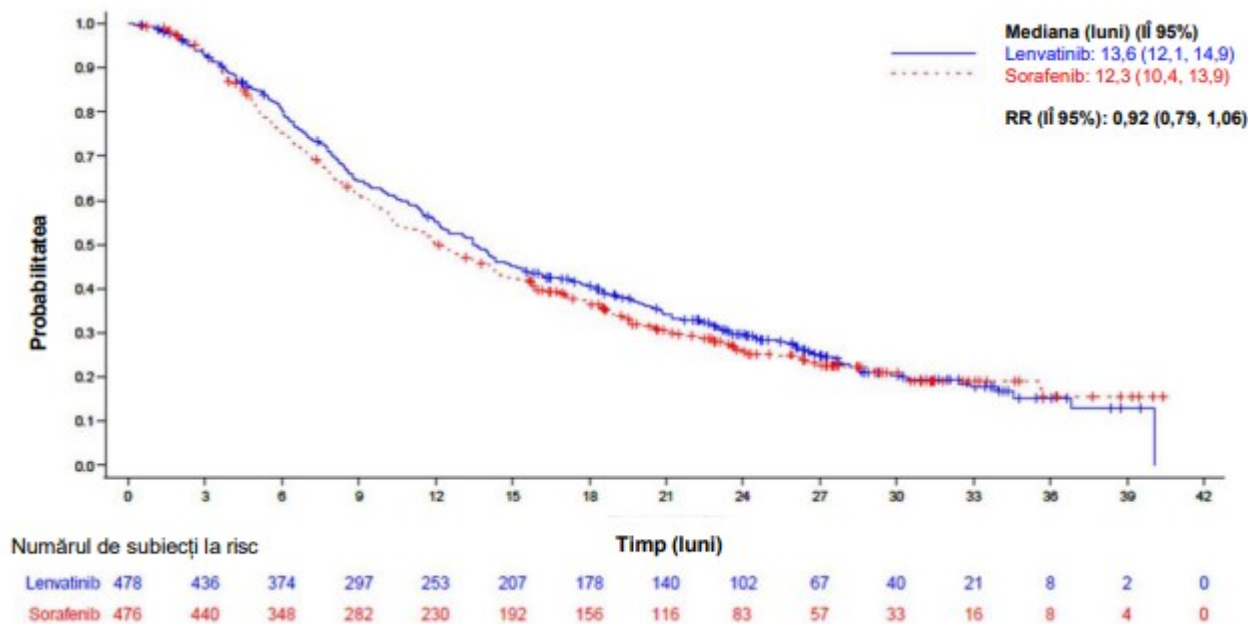
d: Valoarea p se referă la testul de superioritate a lenvatinib versus sorafenib.

e: Cvartilele sunt estimate prin metoda Kaplan-Meier, iar Î 95% sunt estimate printr-o metodă generalizată Brookmeyer și Crowley.

f: Rată de răspuns (răspuns complet sau parțial)

g: Conform analizei retrospective prin evaluare radiologică independentă. Durata mediană a răspunsului obiectiv a fost de 7,3 (Î 95% 5,6, 7,4) luni în brațul de tratament cu lenvatinib și 6,2 (Î 95% 3,7, 11,2) luni în brațul de tratament cu sorafenib.

Figura 1 Curba Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală – CHC



1. Termen limită pentru obținerea datelor = 13 noiembrie 2016.

2. Marjă de non-inferioritate pentru raportul riscului (RR: lenvatinib vs sorafenib = 1,08).

3. Mediana a fost estimată prin metoda Kaplan-Meier iar intervalul de încredere de 95% a fost elaborat printr-o metodă generalizată Brookmeyer și Crowley.

4. RR a fost estimat pe baza modelului de risc proporțional Cox cu tratamentul luat ca variabilă independentă și cu stratificare după factorii de stratificare IxRS. Pentru echivalențe, s-a folosit metoda Efron.

5. + = observații cenzurate.

În analiza subgrupurilor după factorii de stratificare (prezența sau absența IMVP sau REH sau ambele, ECOG PS 0 sau 1, BW <60 kg sau ≥60 kg și regiunea), RR a favorizat consecvent lenvatinib în raport cu sorafenib, cu excepția regiunii Vest [RR de 1,08 (Î 95% 0,82, 1,42), a pacienților fără REH [RR de 1,01 (Î 95 % 0,78, 1,30)] și a pacienților fără IMVP, REH sau ambele [RR de 1,05 (0,79, 1,40)]. Rezultatele analizei subgrupurilor trebuie interpretate cu precauție.

Durata mediană a tratamentului a fost de 5,7 luni (C1: 2,9, C3: 11,1) în brațul de tratament cu lenvatinib și de 3,7 luni (C1: 1,8, C3: 7,4) în brațul de tratament cu sorafenib.

În ambele brațe de tratament ale studiului REFLECT, SG mediană a fost cu aproximativ 9 luni mai îndelungată la subiecții care au urmat o terapie anticancer post-tratament, decât la cei care nu au urmat o astfel de terapie. În brațul de tratament cu lenvatinib, SG mediană a fost de 19,5 luni (Î 95%: 15,7, 23,0) pentru subiecții care au urmat o terapie anticancer post-tratament (43%) respectiv 10,5 luni (Î 95%: 8,6, 12,2) pentru cei care nu au urmat o astfel de

terapie. În brațul de tratament cu sorafenib, SG mediană a fost de 17,0 luni (Î 95%: 14,2, 18,8) pentru subiecții care au urmat o terapie anticancer post-tratament (51%) respectiv 7,9 luni (Î 95%: 6,6, 9,7) pentru cei care nu au urmat o astfel de terapie. SG mediană a fost mai îndelungată cu aproximativ 2,5 luni în brațul de tratament cu lenvatinib în comparație cu brațul de tratament cu sorafenib pentru ambele subseturi de subiecți (cu sau fără terapie anticancer post-tratament).

Rezumatul profilului de siguranță - CHC

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (apărute la $\geq 30\%$ dintre pacienți) sunt hipertensiune arterială (44,0%), diaree (38,1%), apetit alimentar scăzut (34,9%), fatigabilitate (30,6%) și scădere ponderală (30,4%).

Reacțiile adverse grave cele mai importante au fost insuficiență hepatică (2,8%), encefalopatie hepatică (4,6%), hemoragie la nivelul varicelor esofagiene (1,4%), hemoragie cerebrală (0,6%), evenimente trombotice arteriale (2,0%), inclusiv infarct miocardic (0,8%), infarct cerebral (0,4%) și accident vascular cerebral (0,4%) și insuficiență renală/evenimente de afectare a funcției renale (1,4%). A existat o incidență crescută a numărului scăzut de neutrofile la pacienți cu CHC (8,7% la pacienții cărora li s-a administrat lenvatinib, comparativ cu alte tipuri de tumori non-CHC (1,4%)), fără asociere cu infecții, septicemii sau peritonite bacteriene.

La 496 de pacienți cu CHC, modificarea dozei (întrerupere sau reducere) și oprirea tratamentului au fost măsurile luate pentru abordarea unei reacții adverse, la 62,3%, respectiv 20,2% dintre pacienți. Reacțiile adverse care au condus cel mai frecvent la modificarea dozei (la $\geq 5\%$ dintre pacienți) au fost apetitul alimentar scăzut, diareea, proteinuria, hipertensiunea arterială, fatigabilitatea, EPP și scăderea numărului de trombocite. Reacțiile adverse care au condus cel mai frecvent la oprirea tratamentului cu lenvatinib au fost encefalopatia hepatică, fatigabilitatea, bilirubinemia crescută, proteinuria și insuficiența hepatică.

2.EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul emis la data de 9 octombrie 2019, a acordat un beneficiu terapeutic insuficient, pentru DCI Lenvatinib ca monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) avansat sau inoperabil, care nu au urmat anterior nicio formă de terapie sistemică.

Concluzia este susținută de faptul că lenvatinib a demonstrat doar non-inferioritate față de sorafenib, fără superioritate clară în supraviețuirea globală, în contextul unui profil de siguranță asociat cu o frecvență mai mare a unor evenimente adverse severe.

Comisia de Transparență consideră că lenvatinib nu aduce o îmbunătățire a beneficiului medical (ASMR V), deoarece nu demonstrează un avantaj clinic relevant față de sorafenib în carcinomul hepatocelular avansat/inoperabil, ci doar o eficacitate comparabilă.

Prin urmare, DCI Lenvatinib nu are un loc în strategia terapeutică a carcinomului hepatocelular avansat sau nerezecabil la pacienții adulți care nu au primit anterior tratament sistemic.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului NICE TA551 publicat la data de 19 decembrie 2018, DCI lenvatinib este recomandat ca opțiune de tratament pentru carcinomul hepatocelular avansat, nerezecabil, netratat anterior la adulți, numai dacă:

- pacienții au afectare hepatică Child–Pugh grad A și un status de performanță ECOG 0 sau 1, și
- compania îl furnizează în conformitate cu acordul comercial.

Evaluarea s-a bazat pe studiul clinic de fază III REFLECT (n = 954), care a comparat lenvatinib cu sorafenib în carcinomul hepatocelular avansat nerezecabil:

- Supraviețuirea globală (SG): lenvatinib a demonstrat non-inferioritate față de sorafenib, cu rezultate comparabile de supraviețuire.
- Supraviețuirea fără progresie (SFP) și rata de răspuns obiectiv (ORR): lenvatinib a obținut îmbunătățiri semnificative, inclusiv o rată mai mare de reducere tumorală și un control mai bun al bolii.
- Profil de siguranță: tratamentele au toxicități diferite; sorafenib este frecvent asociat cu sindrom mână–picior, iar lenvatinib cu hipertensiune arterială, proteinurie și hipotiroidism.

Analiza economică inițială pentru lenvatinib a arătat o valoare ICER mai mare decât pragul considerat acceptabil pentru resursele NHS.

După includerea acordurilor comerciale confidențiale și a unor ajustări ale modelului, datele au fost reevaluate, concluzia finală fiind că valoarea ICER se încadrează în intervalul acceptabil pentru NHS, ceea ce justifică recomandarea lenvatinib în carcinom hepatocelular avansat nerezecabil la pacienți selectați (funcție hepatică bună și status de performanță 0-1).

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform evaluării realizate de SMC, prin raportul SMC 2138/08.03.2019, DCI lenvatinib indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular avansat sau nerezecabil, netratat anterior cu terapie sistemică, este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland, în baza unui acord de acces la medicamente (Patient Access Scheme), care face tratamentul disponibil la un cost redus confidențial.

Evaluarea a fost realizată pe baza dovezilor clinice din studiul pivotal de fază III REFLECT, în care lenvatinib a fost comparat cu sorafenib la pacienți cu carcinom hepatocelular avansat nerezecabil.

Rezultatele au arătat că lenvatinib este non-inferior față de sorafenib în ceea ce privește supraviețuirea globală.

În plus, lenvatinib a demonstrat o întârziere a progresiei bolii și o rată mai mare de răspuns tumoral comparativ cu sorafenib.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Evaluarea realizată de IQWiG, conform raportului nr. A18-57 publicat la data de 13 februarie 2019, a avut ca obiectiv stabilirea beneficiului adițional al DCI lenvatinib pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) avansat sau inoperabil, care nu au urmat anterior nicio formă de terapie sistemică, față de terapia de comparație adecvată.

Au fost analizate două situații clinice:

- pacienți fără ciroză sau cu funcție hepatică Child-Pugh A pentru care terapia de comparație adecvată este sorafenib.
- pacienți cu funcție hepatică Child-Pugh B, pentru care terapia de comparație adecvată este reprezentată de cea mai bună îngrijire de susținere, optimizată individual, pentru a ameliora simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții.

Pentru pacienții fără ciroză sau cu funcție hepatică păstrată (Child-Pugh A), evaluarea s-a bazat pe rezultatele studiului clinic REFLECT, în care lenvatinib a fost comparat direct cu sorafenib. IQWiG a apreciat că dovezile furnizate nu au fost suficiente pentru a demonstra un beneficiu suplimentar relevant din punct de vedere clinic al lenvatinibului. Analiza rezultatelor privind supraviețuirea, simptomele bolii, calitatea vieții și profilul de siguranță nu a evidențiat un avantaj care să permită concluzia existenței unui beneficiu adițional față de sorafenib.

Pentru pacienții cu funcție hepatică afectată (Child-Pugh B), nu au fost prezentate studii comparative relevante între lenvatinib și comparator. Din acest motiv, IQWiG a considerat că nu există o bază științifică suficientă pentru evaluarea beneficiului adițional al lenvatinibului la acești pacienți.

Astfel, IQWiG a stabilit că beneficiul adițional al lenvatinibului față de terapia de comparație adecvată nu este demonstrat pentru niciuna dintre cele două populații evaluate.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Prin decizia finală a G-BA din 22 martie 2019, care a urmat evaluării realizate de IQWiG, concluziile privind beneficiul adițional al lenvatinibului au fost menținute. G-BA a decis că un beneficiu adițional al lenvatinibului nu este demonstrat față de terapia de comparație adecvată pentru tratamentul de primă linie al carcinomului hepatocelular avansat sau nerezecabil.

Pentru pacienții fără ciroză sau cu funcție hepatică Child-Pugh A, terapia de comparație adecvată a fost reprezentată de sorafenib. Deși studiul REFLECT a comparat direct lenvatinib cu sorafenib și a demonstrat non-inferioritatea în ceea ce privește supraviețuirea globală, G-BA a considerat că datele disponibile nu demonstrează un avantaj clinic suplimentar relevant al lenvatinibului în raport cu comparatorul. Prin urmare, beneficiului adițional nu a fost demonstrat.

Pentru pacienții cu funcție hepatică Child-Pugh B, terapia de comparație adecvată a fost reprezentată de cea mai bună îngrijire de susținere. Deoarece compania nu a furnizat dovezi comparative relevante pentru această

populație, G-BA a concluzionat că nu poate fi demonstrat un beneficiu adițional al lenvatinibului nici în acest subgrup.

În consecință, decizia finală a G-BA a confirmat concluziile evaluării IQWiG: nu există dovezi suficiente care să demonstreze un beneficiu adițional al lenvatinibului față de terapia de comparație adecvată, indiferent de categoria de pacienți evaluată.

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 8 țări, cuprinzând state membre ale Uniunii Europene (Bulgaria, Danemarca, Germania, Irlanda, Italia, Portugalia, Spania) și Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

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

**) Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilelor 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/UT= 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/UT= 230,76 lei).

Calculul costului terapiei cu DC Lentulil (DCI Lenvatinibum)

Conform RCP: doza zilnică recomandată de lenvatinib este de 8 mg (două capsule de 4 mg) o dată pe zi pentru pacienți cu greutatea corporală < 60 kg și 12 mg (trei capsule de 4 mg) pentru pacienți cu greutatea corporală ≥ 60 kg. Ajustarea dozei se bazează numai pe aspectele legate de toxicitate observate și nu pe modificări ale greutății corporale ce survin pe parcursul tratamentului. Doza zilnică trebuie modificată după cum este necesar, în funcție de planul de management al aspectelor legate de doze/toxicitate.

Costul terapiei cu Lentulil pentru un pacient cu greutatea corporală < 60 kg, pentru 1 an calendaristic: (PAM/UT Lentulil 4 mg x 2 cps./zi) x 365 zile= 116,46 x 2 x 365= 85.015,8 lei.

Costul terapiei cu Lentulil pentru un pacient cu greutatea corporală ≥ 60 kg, pentru 1 an calendaristic: (PAM/UT Lentulil 4 mg x 3 cps./zi) x 365 zile= 116,46 x 3 x 365= 127.523,7 lei.

Calculul costului terapiei cu DC Lenvima (DCI Lenvatinibum)

Costul terapiei cu Lenvima pentru un pacient cu greutatea corporală < 60 kg, pentru 1 an calendaristic: (PAM/UT Lenvima 4 mg x 2 cps./zi) x 365 zile= 177,87 x 2 x 365= 129.845,1 lei.

Costul terapiei cu Lenvima pentru un pacient cu greutatea corporală ≥ 60 kg, pentru 1 an calendaristic: (PAM/UT Lenvima 4 mg x 3 cps./zi) x 365 zile= 177,87 x 3 x 365= 194.767,65 lei.

Utilizarea medicamentului Lentulil 4 mg pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular CHC avansat sau inoperabil, care nu au urmat anterior nicio formă de terapie sistemică, timp de 1 an determină o reducere a costurilor de 34,52% comparativ cu utilizarea terapiei cu Lenvima 4 mg.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

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)	
1.3. Generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0
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
2.6. Generice care nu au DCI compensate 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) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care raportul de evaluare nu a fost emis de autoritățile de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA)	0
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	
4.1. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează mai mult de 30% economii față de comparator*), în cazul genericilor, și mai mult de 15% față de comparator*), în cazul biologicilor, per pacient, per an	30
Total	65

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 administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) avansat sau inoperabil, care nu au urmat anterior nicio formă de terapie sistemică”, **întrunește punctajul de includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări

sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

7.RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENTULIL 4 mg capsule, LENTULIL 10 mg capsule, pentru indicația terapeutică „*LENTULIL administrat sub formă de monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) avansat sau inoperabil, care nu au urmat anterior nicio formă de terapie sistemică*”.

Referințe bibliografice:

1. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, diagnosis and treatment (Ezequiel Mauro , Tiago de Castro , Marcus Zeithoefle , Max W. Sung, Augusto Villanueva , Vincenzo Mazzaferro , Josep M. Llovet)
2. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17321_LENVIMA_PIC_EI_Avis3_CT17321.pdf
3. RCP_16336_25.11.25.pdf
4. NICE Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma
5. SMC In Confidence
6. IQWiG A18-57 - Lenvatinib - Extract of dossier assessment - Version 1.1
7. G-BA Beschluss
8. ESMO <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2825%2900073-0>

Raport finalizat în data de: 20.07.2026

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei