



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENVATINIBUM

INDICAȚIE: *pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asocieră cu everolimus, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF)*

Data depunerii dosarului

16.03.2026

Numărul dosarului

19199

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 renocelular (CRC)

LENTULIL este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asociere cu everolimus, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF).

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.

LENTULIL în asociere cu everolimus ca tratament de linie a doua

Doza zilnică recomandată de lenvatinib este de 18 mg (o capsulă de 10 mg și două capsule de 4 mg) pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu everolimus 5 mg o dată pe zi. Doza zilnică de lenvatinib și, dacă este necesar, de everolimus, trebuie modificată după cum este necesar, în funcție de planul de management al aspectelor legate de doze/toxicitate.

Ajustarea dozei și oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib utilizat concomitent cu pembrolizumab sau everolimus

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate să necesite ajustarea dozei, întreruperea sau oprirea permanentă a tratamentului cu lenvatinib. Reacțiile adverse ușoare până la moderate (de exemplu de gradul 1 sau 2) nu impun de obicei întreruperea tratamentului cu lenvatinib, cu excepția cazului în care acestea devin intolerabile pentru pacient, în pofida unei abordări terapeutice optime. Reacțiile adverse severe (de exemplu de gradul 3) sau intolerabile necesită întreruperea tratamentului cu lenvatinib până la ameliorarea reacției până la gradul 0-1 sau nivelul inițial. În cazul toxicităților despre care se consideră că sunt asociate cu lenvatinib (vezi Tabelul 2), la remiterea/ameliorarea unei reacții adverse până la gradul 0-1 sau nivelul inițial, tratamentul trebuie reluat la o doză redusă de lenvatinib, după cum se sugerează în Tabelul 1.

Tabelul 1 Modificări ale dozei pentru doza zilnică recomandată de lenvatinib la pacienții cu CRC^a		
	Doza de lenvatinib în asociere cu pembrolizumab	Doza de lenvatinib în asociere cu everolimus
Doza zilnică recomandată	20 mg pe cale orală, o dată pe zi (două capsule de 10 mg)	18 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg + două capsule de 4 mg)
Prima reducere a dozei	14 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg + o capsulă de 4 mg)	14 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg + o capsulă de 4 mg)
A doua reducere a dozei	10 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg)	10 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă de 10 mg)
A treia reducere a dozei	8 mg pe cale orală, o dată pe zi (două capsule de 4 mg)	8 mg pe cale orală, o dată pe zi (două capsule de 4 mg)
^a Sunt disponibile date limitate pentru doze mai mici de 8 mg		

În cazul toxicităților despre care se consideră că sunt asociate cu everolimus, tratamentul trebuie întrerupt, trebuie reduse dozele zilnice sau administrarea trebuie oprită permanent, după cum este necesar.

În cazul toxicităților despre care se consideră că sunt asociate atât cu lenvatinib, cât și cu everolimus, doza de lenvatinib trebuie redusă (vezi Tabelul 1), înainte de a reduce doza de everolimus.

Toate tratamentele trebuie întrerupte în cazul reacțiilor cu risc vital (de exemplu, de gradul 4), cu excepția valorilor anormale ale rezultatelor analizelor de laborator, despre care se consideră că nu prezintă risc vital, caz în care acestea trebuie gestionate drept reacții severe (de exemplu, de gradul 3).

Gradele de severitate se bazează pe criteriile terminologice comune privind evenimentele adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) ale Institutului Oncologic Național (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	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	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

CRC

Pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, cu hipertensiune arterială la momentul inițial sau cu insuficiență renală par să aibă o tolerabilitate redusă la lenvatinib.

Nu sunt disponibile date pentru asocierea lenvatinibilui cu everolimus pentru majoritatea grupelor speciale de pacienți. Următoarele informații sunt derivate din experiența clinică cu lenvatinib în monoterapie la pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD).

Toți pacienții, cu excepția celor cu insuficiență hepatică sau renală severă trebuie să înceapă tratamentul cu doza recomandată de lenvatinib 20 mg și pembrolizumab sau de lenvatinib 18 mg și everolimus 5 mg o dată pe zi, administrată conform indicațiilor, care trebuie ajustată ulterior în funcție de tolerabilitatea individuală.

Pacienți cu afectare a funcției hepatice

CRC

Nu sunt disponibile date pentru asocierea lenvatinib cu everolimus la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de 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, în asociere cu doza de everolimus recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă în RCP-ul pentru everolimus. Pot fi necesare ajustări suplimentare ale dozei pe baza tolerabilității individuale. Terapia în asociere trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul.

Pacienți cu afectare a funcției renale

CRC

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 este de 10 mg de lenvatinib, administrată o dată pe zi. Vă rugăm să consultați RCP pentru pembrolizumab sau everolimus 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 terminal nu au fost studiați, prin urmare nu se recomandă utilizarea lenvatinibului la acești pacienți.

Vârșnici

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.

Greutate corporală sub 60 kg

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în funcție de greutatea corporală. Datele disponibile privind tratamentul cu lenvatinib în asociere cu everolimus la pacienți cu CRC cu greutate corporală sub 60 kg sunt limitate.

Status de performanță

Pacienții cu un status de performanță ECOG (Grupul estic de cooperare în oncologie) mai mare sau egal cu 2 au fost excluși din Studiul 205 privind CRC. Pacienții cu un KPS (status de performanță Karnofsky) < 70 au fost excluși din Studiul 307 (CLEAR). Raportul beneficiu-risc nu a fost evaluat la acești pacienți.

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 levantinib 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 este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asociere cu everolimus, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF)*”, 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 renocelular (CRC)

Carcinomul renocelular (CRC) reprezintă aproximativ 2% din totalul cazurilor de cancer și ocupă locul al 14-lea ca frecvență la nivel mondial; reprezintă aproximativ 90% din cazurile de cancer renal la adulți, fiind tumori care provin din celulele epiteliului tubular renal proximal. În anul 2022 au fost estimate aproximativ 434.840 de cazuri noi și 155.953 de decese la nivel global. Incidența și mortalitatea sunt cele mai ridicate în Europa și Asia, iar boala afectează mai frecvent bărbații decât femeile și apare predominant la persoanele vârstnice.

În Europa, în anul 2022, s-au înregistrat 145.721 de cazuri noi și 52.347 de decese. Cele mai mari rate de incidență au fost raportate în Belarus, Letonia și Cehia, iar cele mai ridicate rate ale mortalității în statele baltice, urmate de Cehia și Slovacia. Deși incidența carcinomului renocelular este în continuă creștere, mortalitatea a înregistrat o tendință descendentă în mai multe țări europene începând din anii 1980-1990, ca urmare a progreselor în diagnostic și tratament.

Țările cu un indice al dezvoltării ridicat prezintă, în general, o incidență și o mortalitate mai mari. Se estimează că, până în anul 2050, numărul cazurilor noi și al deceselor va crește semnificativ la nivel mondial, ca urmare a îmbătrânirii și creșterii populației, cea mai mare creștere fiind anticipată în Africa.

Principalii factori de risc pentru carcinomul renocelular sunt fumatul, obezitatea, hipertensiunea arterială, sindromul metabolic și diabetul zaharat. De asemenea, antecedentele familiale de cancer renal, în special la rudele de gradul I, cresc semnificativ riscul de apariție a bolii, sugerând implicarea factorilor genetici.

Un rol protector pare să îl aibă activitatea fizică regulată, consumul moderat de alcool și o alimentație sănătoasă, bogată în legume, cafea și ceai, asociată cu un consum redus de carne roșie. În schimb, consumul de alimente ultraprocesate și expunerea profesională la anumite substanțe carcinogene pot crește riscul de dezvoltare

a carcinomului renocelular. Cele mai importante măsuri de prevenție sunt renunțarea la fumat și menținerea unei greutate corporale normale.

Clasificarea modernă a tumorilor renale, conform OMS 2022, integrează criterii morfologice, imunohistochimice și moleculare, pe fondul utilizării tot mai extinse a secvențierii genetice. Cele trei tipuri principale de carcinom renocelular sunt carcinomul cu celule clare (ccCRC), carcinomul papilar (pCRC) și carcinomul cromofob (chCRC). Această clasificare este confirmată prin analize citogenetice și genetice.

Supraviețuirea globală la cinci ani pentru formele nemetastatice este de 91% pentru carcinomul cromofob, 82% pentru carcinomul papilar, 81% pentru carcinomul cu celule clare și 44% pentru carcinomul ductelor colectoare.

Carcinomul renocelular sarcomatoid nu reprezintă un subtip propriu, ci un model de dediferențiere asociat cu un prognostic nefavorabil și supraviețuire scăzută, indiferent de subtipul de bază. Acesta este încadrat în gradul IV conform clasificării OMS/International Society of Urological Pathology (ISUP). La diagnostic, doar 15,3% dintre cazuri sunt localizate, 28,9% sunt local avansate, iar 55,8% sunt metastatice. Supraviețuirea globală la cinci ani este de 18,1% pentru toți pacienții și 27,1% pentru pacienții operați.

Neoplasmul renal chistic multilocular cu potențial malign scăzut este inclus ca subtip al carcinomului cu celule clare în clasificarea 2022. De asemenea, a fost introdus un nou grup, „tumori oncocitare și cromofobe”, care include oncocitomul, carcinomul cromofob și alte tumori oncocitare care nu se încadrează strict în aceste categorii.

Evaluarea histopatologică include, pe lângă tipul tumoral, gradul nuclear ISUP, invazia tumorală și extensia locală, iar sistemul de gradare OMS/ISUP a înlocuit clasificarea Fuhrman, oferind o standardizare mai precisă a prognosticului.

Peste 50% dintre carcinoamele renocelulare sunt în prezent diagnosticate incidental. Cu toate acestea, unii pacienți se prezintă în continuare cu simptome clinice, precum durere lombară, hematurie macroscopică și masă abdominală palpabilă (triada clasică), simptome determinate de metastaze, cum ar fi durerea osoasă sau noduli pulmonari, ori sindroame paraneoplazice, precum hipercalcemia, febra inexplicabilă, eritrocitoza sau sindroamele de cașexie.

Aproximativ 30% dintre pacienți prezintă boală metastatică la momentul diagnosticului, iar o proporție semnificativă dintre cei cu boală localizată, tratați cu nefrectomie cu intenție curativă, vor dezvolta ulterior metastaze. Carcinomul renocelular metastatic este asociat cu o afectare importantă a calității vieții, pe plan fizic, psihologic și social, și cu o supraviețuire redusă drastic; doar aproximativ 8%-22,5% dintre pacienții cu boală metastatică supraviețuiesc peste 5 ani, comparativ cu aproximativ 90% dintre pacienții cu boală localizată.

Extinderea tumorii și localizarea metastazelor contribuie la simptomatologie. Cele mai frecvente localizări metastatice sunt plămânii, mediastinul, oasele, ficatul și creierul. Dintre tumorile solide, carcinomul renocelular are a doua cea mai mare incidență a metastazelor cerebrale.

Factorii de prognostic în carcinomul renocelular reflectă probabilitatea de recidivă, progresie și supraviețuire și sunt integrați în patru mari categorii: anatomici, histologici, clinici și moleculari.

Factorii anatomici sunt legați de extinderea tumorii și sunt incluși în stadializarea TNM, precum dimensiunea tumorii, invazia venoasă, extensia în grăsimea perirenală sau sinusul renal, afectarea ganglionilor limfatici și prezența metastazelor. În general, un stadiu mai avansat se asociază cu un prognostic mai rezervat.

Factorii histologici au o importanță majoră și includ subtipul tumoral (cu prognostic mai bun pentru cromofob și mai nefavorabil pentru formele sarcomatoide sau carcinomul de duct colector), gradul nuclear OMS/ISUP, prezența necrozei tumorale, invazia limfovasculară și apariția transformării sarcomatoide, care indică dediferențiere și agresivitate crescută.

Factorii clinici reflectă starea generală a pacientului și răspunsul sistemic la tumoră și includ statusul de performanță, anemia, trombocitoza, leucocitoza, CRP crescut, hipoalbuminemia, cașexia și raportul neutrofile/limfocite. De asemenea, simptomele la prezentare, metastazele și fragilitatea pacientului au impact prognostic important, inflamația sistemică fiind un element central al prognosticului nefavorabil.

Factorii moleculari (precum mutațiile BAP1, PBRM1, delețiile cromozomiale 9p și 14q sau diferite profiluri genetice) oferă informații promițătoare despre agresivitatea tumorii, dar nu sunt încă utilizați în practica clinică de rutină din cauza lipsei validării externe suficiente.

Tratamentul carcinomului renocelular este adaptat în funcție de stadiul bolii și se împarte în tratament local și sistemic.

În boala localizată, tratamentul standard este chirurgical, prin nefrectomie parțială sau radicală, cu scop curativ. La pacienții selectați se poate opta pentru supraveghere activă sau ablație tumorală (crioablație, radiofrecvență), în special pentru tumori mici sau pacienți cu risc chirurgical crescut.

În carcinomul renal cu celule clare, avansat sau metastatic, rolul chirurgiei s-a modificat semnificativ în ultimii ani. Nefrectomia citoreductivă nu mai este considerată standard la pacienții neselectați, în special la cei cu risc intermediar sau nefavorabil și boală simptomatică sau tumorală primară activă. Aceasta poate fi luată în considerare doar în situații selectate, precum pacienți cu volum metastatic redus, boală limitată la un singur organ sau tumori primare voluminoase, mai ales dacă se anticipează un răspuns bun la tratamentul sistemic. În cazuri în care pacienții obțin un răspuns aproape complet la terapia sistemică, se poate discuta nefrectomia ulterioară, însă datele privind beneficiul pe termen lung sunt limitate. De asemenea, la pacienții cu boală oligometastatică se pot utiliza tratamente locale precum metastazectomia, ablația termică sau radioterapia stereotactică, însă acestea sunt rezervate cazurilor atent selectate și decise în comisii multidisciplinare.

Tratamentul sistemic de primă linie pentru carcinomul renal cu celule clare metastatic se bazează în principal pe combinații între imunoterapie și terapii antiangiogenice. Cele mai utilizate și recomandate scheme sunt lenvatinib + pembrolizumab, axitinib + pembrolizumab și cabozantinib + nivolumab, toate demonstrând prelungirea

supraviețuirii globale și rate crescute de răspuns tumoral, indiferent de grupa de risc. O altă opțiune importantă este asocierea dintre ipilimumab și nivolumab, recomandată în special pacienților cu risc intermediar sau nefavorabil, unde poate induce răspunsuri durabile și chiar complete. În grupa de risc favorabil, această asociere rămâne o opțiune, dar cu beneficii mai puțin consistente comparativ cu celelalte regimuri.

Pentru pacienții care nu pot primi imunoterapie, se utilizează terapii antiangiogenice clasice precum sunitinib, pazopanib sau tivozanib, iar cabozantinib poate fi o alternativă în special în riscul intermediar și nefavorabil. În general, nu există o schemă preferată între combinațiile cu imunoterapie, iar alegerea depinde de profilul pacientului și de toxicitate.

În linia a doua de tratament, după progresia sub imunoterapie, strategia standard este schimbarea către un inhibitor al receptorului factorului de creștere endotelial vascular care nu a fost utilizat anterior. Cel mai frecvent recomandat este cabozantinib, datorită eficienței demonstrate în controlul bolii și supraviețuirii. Alte opțiuni includ axitinib, sunitinib, pazopanib, tivozanib sau combinația lenvatinib cu everolimus. Reintroducerea imunoterapiei după progresia pe un regim ce conține inhibitori ai punctelor de control imun nu este recomandată, deoarece nu aduce beneficii și crește toxicitatea.

În liniile ulterioare, o opțiune importantă este belzutifan, care a demonstrat avantaj în controlul bolii și tolerabilitate superioară față de everolimus. Este preferat la pacienți care au primit mai multe linii anterioare de tratament sistemic, dar poate fi utilizat și ca opțiune de linia a doua în anumite situații selectate. Alternativ, se poate continua secvențierea terapiilor antiangiogenice, iar everolimus rămâne o opțiune doar atunci când celelalte terapii nu sunt disponibile.

Pentru carcinomul renal papilar și alte subtipuri non-celule clare, dovezile sunt mai limitate. În carcinomul papilar, cabozantinib este considerat opțiunea preferată de primă linie, iar alternative includ sunitinib sau asocieri cu imunoterapie precum lenvatinib cu pembrolizumab sau cabozantinib cu nivolumab. În linia a doua se recomandă utilizarea unui agent neutilizat anterior, iar în cazuri selectate poate fi suficient tratamentul suportiv. Pentru subtipurile rare, cum ar fi carcinomul cromofob sau tumorile cu diferențiere sarcomatoidă, se preferă imunoterapia combinată sau terapiile țintite, iar pentru formele agresive precum carcinomul ductelor colectoare se utilizează chimioterapie pe bază de platină.

Radioterapia are un rol important în controlul simptomelor și al metastazelor, în special la nivel osos și cerebral. Pentru metastazele cerebrale se preferă radioterapia stereotactică, evitându-se iradierea întregului creier din cauza toxicității neurologice. În metastazele osoase, tratamentul cu acid zoledronic sau denosumab reduce riscul de complicații scheletice și poate prelungi timpul până la apariția acestora.

În ansamblu, tratamentul CRC modern se bazează pe imunoterapie și terapii țintite, cu rezultate semnificativ îmbunătățite față de terapiile clasice.

Lenvatinib - Eficacitate clinică

Tratamentul de linia a doua la pacienți cu CRC (în asociere cu everolimus)

Studiul 205, un studiu clinic multicentric, deschis, randomizat, a fost efectuat pentru a se stabili siguranța și eficacitatea lenvatinibului administrat în monoterapie sau în asociere cu everolimus la pacienții cu CRC nerezecabil, avansat sau metastatic. Studiul a constat din Faza 1b pentru identificarea dozei și o porțiune de Fază 2. Porțiunea 1b a inclus 11 pacienți cărora li s-a administrat asocierea de lenvatinib 18 mg și everolimus 5 mg. În porțiunea de Fază 2 au fost înrolați în total 153 pacienți cu CRC nerezecabil avansat sau metastatic după un tratament anterior având ca țintă VEGF. În total, la 62 pacienți s-a administrat asocierea de lenvatinib și everolimus la doza recomandată. Pacienților li s-a cerut, printre altele, să aibă confirmarea histologică de CRC predominant cu celule clare, dovezi radiografice de progresie a bolii conform RECIST 1.1, un tratament anterior având ca țintă VEGF și status de performanță (SP) conform Grupului estic de cooperare în oncologie (ECOG) de 0 sau 1.

Pacienții au fost repartizați randomizat la unul dintre cele 3 brațe: lenvatinib 18 mg plus everolimus 5 mg, lenvatinib 24 mg sau everolimus 10 mg, folosind un raport de 1:1:1. Pacienții au fost stratificați în funcție de valorile hemoglobinei (≤ 13 g/dl față de > 13 g/dl, pentru bărbați, și $\leq 11,5$ g/dl față de $> 11,5$ g/dl, pentru femei) și valoarea corectată a concentrației serice de calciu (≥ 10 mg/dl față de < 10 mg/dl). Mediana dozei zilnice medii în brațul cu asociere per pacient a fost de lenvatinib 13,5 mg (75% din doza vizată de 18 mg) și de everolimus 4,7 mg (93,6% din doza vizată de 5 mg). Valoarea finală a dozei în brațul cu tratament de asociere a fost de 18 mg pentru 29% dintre pacienți, 14 mg pentru 31% dintre pacienți, 10 mg pentru 23% dintre pacienți, 8 mg pentru 16% dintre pacienți și 4 mg pentru 2% dintre pacienți.

Dintre cei 153 pacienți repartizați randomizat, 73% erau bărbați, vârsta mediană era de 61 ani, 37% aveau 65 ani sau peste, 7% aveau 75 ani sau peste și 97% erau caucazieni. Metastazele erau prezente la 95% din pacienți și boala avansată nerezecabilă era prezentă la 5%. Toți pacienții au avut SP ECOG la intrarea în studiu de 0 (55%) sau 1 (45%), cu o distribuție similară în cadrul celor 3 brațe de tratament.

Riscul de rezultat terapeutic slab conform criteriilor Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) a fost observat la 39% dintre pacienții din brațul cu lenvatinib și everolimus, 44% în brațul cu lenvatinib și 38% în brațul cu everolimus.

Riscul de rezultat terapeutic slab conform criteriilor International mRCC Database Consortium (IMDC) a fost observat la 20% dintre pacienții din brațul cu lenvatinib și everolimus, 23% în brațul cu lenvatinib și 24% în brațul cu everolimus. Timpul median de la diagnosticare până la prima doză a fost de 32 luni în brațul de tratament cu lenvatinib plus everolimus, 33 luni în brațul cu lenvatinib și 26 luni în brațul cu everolimus. Toți pacienții fuseseră tratați anterior cu un inhibitor al FCEV, 65% cu sunitinib, 23% cu pazopanib, 4% cu tivozanib, 3% cu bevacizumab și 2% fiecare cu sorafenib sau axitinib.

Măsura rezultatului primar de eficacitate, pe baza răspunsului tumoral evaluat de către investigator, a fost SFPB în brațul cu lenvatinib plus everolimus față de brațul cu everolimus și în brațul cu lenvatinib față de brațul cu everolimus. Alte măsuri ale rezultatului de eficacitate au inclus SG și RRO evaluată de către investigator. Evaluările tumorale au fost efectuate conform RECIST 1.1.

Brațul cu lenvatinib și everolimus a indicat o ameliorare semnificativă statistic și de însemnătate clinică a SFPB comparativ cu brațul cu everolimus. Pe baza rezultatelor unei analize exploratorii post-hoc, efectuată la un număr limitat de pacienți din fiecare subgrup, efectul pozitiv asupra SFPB a fost observat indiferent ce terapie țintă pentru FCEV a fost utilizată: sunitinib (raportul riscului [RR] = 0,356 [ÎI 95%: 0,188, 0,674] sau alte terapii (RR = 0,350 [ÎI 95%: 0,148, 0,828])).

De asemenea, brațul cu lenvatinib a indicat o ameliorare a SFPB comparativ cu everolimus. Supraviețuirea globală a fost mai lungă în brațul cu lenvatinib și everolimus (vezi Tabelul 3 și Figura 2). Studiul nu a avut o putere suficientă pentru analiza SG.

Efectul tratamentului de asociere asupra SFPB și RRO a fost confirmat și de o revizuire retrospectivă post-hoc independentă în regim orb a scanărilor. Brațul cu lenvatinib și everolimus a prezentat o ameliorare semnificativă statistic și de însemnătate clinică a SFPB comparativ cu brațul cu everolimus. Rezultatele pentru RRO au fost compatibile cu cele ale evaluărilor investigatorilor, 35,3% în brațul cu lenvatinib și everolimus, cu un răspuns complet și 17 răspunsuri parțiale; niciun pacient nu a avut răspuns obiectiv în brațul cu everolimus ($P < 0,0001$), ceea ce favorizează brațul cu lenvatinib și everolimus.

Tabelul 3 Rezultate privind eficacitatea în urma unui tratament anterior având ca țintă VEGF în Studiul 205 privind CRC

	lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg (N=51)	lenvatinib 24 mg (N=52)	everolimus 10 mg (N=50)
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB)^a conform evaluării investigatorului			
SFPB mediană în luni (ÎI 95%)	14,6 (5,9, 20,1)	7,4 (5,6, 10,2)	5,5 (3,5, 7,1)
Raportul riscului (ÎI 95%) ^b pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,40 (0,24, 0,67)	-	-
Valoarea p pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,0005	-	-
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB)^a conform evaluării investigatorului			
SFPB mediană în luni (ÎI 95%)	12,8 (7,4, 17,5)	9,0 (5,6, 10,2)	5,6 (3,6, 9,3)
Raportul riscului (ÎI 95%) ^b pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,45 (0,26, 0,79)	-	-
Valoarea p pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,003	-	-

Supraviețuirea globală ^c			
Numărul de decese, n (%)	32 (63)	34 (65)	37 (74)
SG mediană în luni (ÎI 95%)	25,5 (16,4, 32,1)	19,1 (13,6, 26,2)	15,4 (11,8, 20,6)
Raportul riscului (ÎI 95%) ^b pentru lenvatinib + everolimus față de everolimus	0,59 (0,36, 0,97)	-	-
Rata răspunsului obiectiv, n (%) conform evaluării investigatorului			
Răspunsuri complete	1 (2)	0	0
Răspunsuri parțiale	21 (41)	14 (27)	3 (6)
Rata de răspuns obiectiv	22 (43)	14 (27)	3 (6)
Boală stabilă	21 (41)	27 (52)	31 (62)
Durata răspunsului, luni, mediană (ÎI95%)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

Evaluarea tumorală s-a bazat pe criteriile RECIST 1.1. Data de blocare a datelor = 13 iunie 2014 Procentajele se bazează pe numărul total de pacienți din setul complet de analiză, din cadrul grupului de tratament relevant. ÎI, interval de încredere; NE, non-estimabil

^aEstimările punctuale se bazează pe metoda Kaplan-Meier și ÎI95% se bazează pe formula Greenwood folosind transformarea log-log.

^bRaportul riscului stratificat se bazează pe un model de regresie Cox, care a inclus tratamentul ca factor covariabil și hemoglobina și calcemia corectată ca straturi. S-a utilizat metoda Efron pentru corecția evenimentelor legate.

^cData de blocare a datelor = 31 iulie 2015

Figura 1 Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie (evaluarea investigatorului)

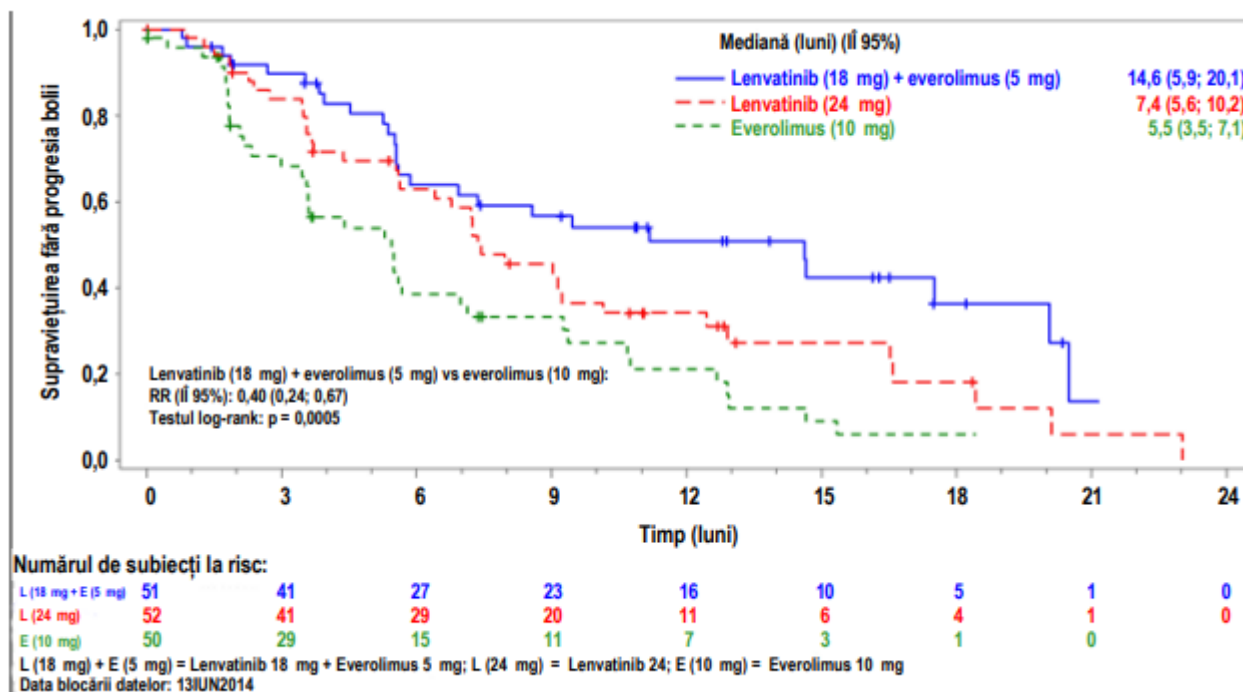
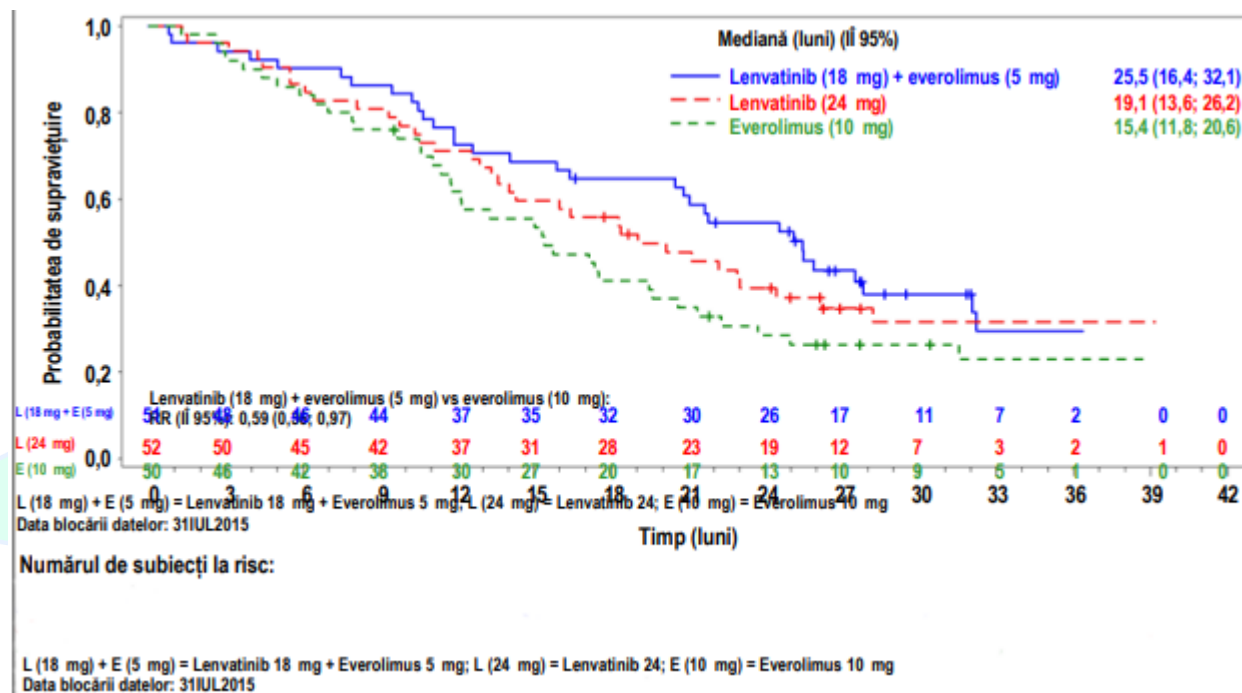


Figura 2 Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală



2.EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

Prin avizul emis la data de 21 februarie 2018, Comisia de Transparență a acordat un **beneficiu terapeutic insuficient**, pentru DCI lenvatinib în asociere cu everolimus, pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF). Astfel, medicamentul nu este considerat eligibil pentru rambursare în această indicație.

Deși există un efect antitumoral, DCI lenvatinib nu este considerat superior sau suficient de relevant în contextul alternativelor terapeutice existente.

Comisia consideră că asocierea lenvatinib-everolimus nu are loc în tratamentul standard al cancerului renal avansat. Deși studiile clinice de fază II au arătat o îmbunătățire a supraviețuirii fără progresie comparativ cu everolimus, cu un câștig absolut de aproximativ 9,1 luni, acest beneficiu nu s-a tradus într-o îmbunătățire a supraviețuirii globale (OS). În plus, lenvatinib în asociere cu everolimus prezintă o toxicitate semnificativ mai mare, incluzând o incidență crescută a evenimentelor adverse de grad 3-4 (72,5% versus 54% pentru everolimus) și o rată mai mare de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse (23,5% versus 12%). De asemenea, Comisia menționează că studiul nu a inclus date privind calitatea vieții, ceea ce limitează evaluarea globală a beneficiului clinic. Comisia subliniază și faptul că în practică există alternative terapeutice validate, în special nivolumab și

cabozantinib, care au demonstrat beneficii în supraviețuirea globală comparativ cu everolimus în studii de fază III și sunt deja integrate în strategia terapeutică.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului NICE TA498 publicat la data de 24 ianuarie 2018, DCI lenvatinib în asociere cu everolimus **este recomandat** ca opțiune de tratament pentru pacienții adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF), numai dacă:

- pacienții au un status de performanță ECOG 0-1, și
- compania îl furnizează în conformitate cu acordul comercial.

Recomandarea se bazează în principal pe studiul de fază II HOPE 205, care a comparat asocierea lenvatinib-everolimus cu everolimus în monoterapie. Tratamentul combinat a determinat o creștere semnificativă a supraviețuirii fără progresie, de la 5,5 luni la 14,6 luni (câștig absolut de 9,1 luni), și o creștere a supraviețuirii globale mediane de la 15,4 luni la 25,5 luni (aproximativ 10,1 luni). Totuși, comitetul a apreciat că dovezile privind beneficiul asupra supraviețuirii globale sunt statistic limitate, deoarece studiul nu a fost proiectat pentru a demonstra diferențe semnificative în acest criteriu și a inclus un număr redus de pacienți.

Din punct de vedere al siguranței, combinația este asociată cu un profil de toxicitate important. Evenimente adverse de grad III-IV au fost raportate la 72,5% dintre pacienți, comparativ cu 54% în grupul tratat cu everolimus, iar întreruperile și reducerile de doză au fost frecvente. Comitetul a subliniat că tratamentul este dificil de tolerat chiar și de pacienții cu stare generală bună, motiv pentru care recomandarea este limitată la pacienții cu ECOG 0-1. Menționăm că pacienții cu un status de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din Studiul 205 privind CRC. Prin urmare, condiția ca tratamentul să fie destinat pacienților cu un status de performanță ECOG 0-1 nu va fi considerată o restricție față de RCP în vederea acordării punctajului.

În analiza economică, NICE a comparat lenvatinib-everolimus cu axitinib, nivolumab și cabozantinib, considerate comparatori relevanți în linia a doua de tratament. Analizele de cost-eficacitate au arătat că asocierea este mai eficientă și mai puțin costisitoare decât cabozantinib și nivolumab, iar comparativ cu axitinib se încadrează în pragurile de cost-eficacitate considerate acceptabile de NICE. În consecință, comitetul a concluzionat că tratamentul reprezintă o utilizare eficientă a resurselor NHS la pacienții care au un status de performanță ECOG 0-1.

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform evaluării realizate de SMC, prin raportul SMC 2199/04.10.2019, DCI lenvatinib în asociere cu everolimus, pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF), **este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS** Scoția, în baza unui acord de acces la medicamente (Patient Access Scheme) care contribuie la îmbunătățirea raportului cost-eficacitate sau, în lipsa acestora, de existența unor prețuri de listă cel puțin la fel de favorabile (echivalente sau mai mici) din perspectiva costului pentru sistemul de sănătate.

Comisia a apreciat că asocierea lenvatinib + everolimus oferă un beneficiu clinic relevant pentru pacienții cu carcinom renal avansat tratați anterior cu o terapie anti-VEGF, deoarece studiul pivotal de fază II a demonstrat o prelungire semnificativă a supraviețuirii fără progresia bolii (PFS) comparativ cu everolimus în monoterapie (14,6 luni versus 5,5 luni). De asemenea, tratamentul a determinat o rată mai mare de răspuns tumoral și o tendință favorabilă privind supraviețuirea globală, deși studiul nu a avut puterea statistică necesară pentru confirmarea acestui beneficiu.

Comisia a recunoscut însă existența unor incertitudini importante, deoarece dovezile proveneau dintr-un studiu de fază II, deschis, cu un număr redus de pacienți, fără comparație directă cu alte opțiuni terapeutice utilizate în practica clinică, precum nivolumab sau cabozantinib. De asemenea, asocierea a fost însoțită de o frecvență crescută a reacțiilor adverse severe, necesitând frecvent reduceri de doză, întreruperi temporare sau oprirea tratamentului din cauza toxicității.

În pofida acestor limitări, Comisia a considerat că beneficiul clinic este suficient pentru a justifica utilizarea medicamentului în NHS Scotland, în special în contextul unei boli cu prognostic nefavorabil și al opțiunilor terapeutice limitate după eșecul terapiei anti-VEGF. Decizia favorabilă a fost susținută și de existența schemelor de acces pentru pacienți (Patient Access Schemes – PAS), care îmbunătățesc raportul cost-eficacitate al tratamentului, precum și de concluziile reuniunii PACE, în cadrul căreia pacienții și clinicienii au evidențiat nevoia unei opțiuni terapeutice suplimentare capabile să prelungească perioada fără progresie a bolii și să mențină calitatea vieții.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Evaluarea realizată de IQWiG, conform raportului nr. A16-63 publicat la data de 2 ianuarie 2017, a avut ca obiectiv stabilirea beneficiului adițional al DCI lenvatinib în asociere cu everolimus pentru pacienții adulți cu carcinom renal avansat care au progresat după o terapie anterioară țintită anti VEGF, față de terapia de comparație adecvată reprezentată de everolimus.

Analiza se bazează în principal pe un studiu clinic de fază II, în care s-a observat o îmbunătățire a supraviețuirii fără progresia bolii pentru asocierea lenvatinib-everolimus față de everolimus în monoterapie, cu o mediană de aproximativ 14,6 luni pentru lenvatinib + everolimus versus 5,5 luni pentru everolimus. În ceea ce privește supraviețuirea globală, s-a raportat o mediană de aproximativ 25,5 luni în brațul asocierii lenvatinib-everolimus comparativ cu 15,4 luni pentru everolimus.

Tratamentul combinat a fost asociat cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse de grad ≥ 3 , raportate la aproximativ 71-72% dintre pacienți în brațul lenvatinib + everolimus față de aproximativ 50-54% în brațul everolimus, incluzând în special toxicități gastrointestinale și metabolice.

Concluzia IQWiG a fost că lenvatinib în asociere cu everolimus prezintă un beneficiu adițional minor față de everolimus în monoterapie la pacienții adulți cu carcinom renal avansat care au progresat după o terapie anterioară țintită anti VEGF. Evaluarea a ținut cont și de limitările studiului clinic de fază II care a inclus un număr relativ redus

pacienți. În plus, lipsa unor date complete privind calitatea vieții și alte rezultate raportate de pacienți au contribuit la un nivel de certitudine mai scăzut al dovezilor și la **încadrarea beneficiului adițional ca fiind unul minor**.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

La data de 16 martie 2017, G-BA a publicat decizia privind evaluarea beneficiului suplimentar al DCI lenvatinib în asociere cu everolimus, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF).

Inițial, G-BA a stabilit că terapia de comparație adecvată este reprezentată de everolimus. Ulterior, la 20 data de decembrie 2016, ca urmare a apariției unor noi dovezi și a introducerii nivolumabului ca opțiune terapeutică standard, terapia de comparație adecvată a fost modificată, fiind reprezentată de nivolumab sau everolimus. Deoarece compania farmaceutică a prezentat date comparative doar față de everolimus, evaluarea beneficiului suplimentar s-a bazat exclusiv pe această comparație. G-BA a concluzionat că, în comparație cu everolimus, există un indiciu de **beneficiu suplimentar minor** pentru asocierea lenvatinib + everolimus. Pentru comparația cu nivolumab, nu a fost posibilă stabilirea unui beneficiu suplimentar din cauza lipsei studiilor comparative directe.

Decizia s-a bazat în principal pe rezultatele studiului clinic de fază II Study 205, care a comparat asocierea lenvatinib + everolimus cu everolimus în monoterapie. Rezultatele au demonstrat o prelungire semnificativă a supraviețuirii fără progresia bolii (PFS) și au sugerat un posibil avantaj în ceea ce privește supraviețuirea globală (OS). Totuși, studiul a avut un număr redus de participanți, iar analiza supraviețuirii globale a fost marcată de incertitudini metodologice. În plus, tratamentul combinat a fost asociat cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, deși acestea au fost considerate gestionabile prin monitorizare și ajustarea dozelor. Datele privind calitatea vieții au fost limitate și nu au permis demonstrarea unui beneficiu clar. Având în vedere atât avantajele observate în eficacitate, cât și limitările dovezilor disponibile și profilul de siguranță, G-BA a apreciat că beneficiul suplimentar există, dar este de minor.

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 9 țări, cuprinzând state membre ale Uniunii Europene (Belgia, Cehia, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Olanda) și Marea Britanie.

Compania Egis Rompharma SRL a declarat că DCI LENVATINIBUM este rambursat, de asemenea, pentru indicația de la punctul 1.9 și în Norvegia.

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 asocieră 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 Kisplyx, medicament care nu se regăsește în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România și având indicația:

Kisplyx este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asociere cu everolimus, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF).

Medicamentul Kisplyx 4 mg capsule este condiționat în cutie x 30 capsule, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 5.908,55 lei (PAM/UT 196,95 lei), conform informării primite de la Ministerul Sănătății.

Medicamentul Kisplyx 10 mg capsule este condiționat în cutie x 30 capsule, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 5.908,55 lei (PAM/UT 196,95 lei), conform informării primite de la Ministerul Sănătății.

În ceea ce privește medicamentele care conțin DCI everolimus, precizăm că în CANAMED nu a fost identificat niciun medicament (inovativ sau generic) cu concentrația de 5 mg. În aceste condiții, calculul costului terapiei se va realiza fără includerea costului aferent tratamentului cu everolimus.

Calculul costului terapiei cu DC Lentulil (DCI Lenvatinibum)

Conform RCP: doza zilnică recomandată de lenvatinib este de 18 mg (o capsulă de 10 mg și două capsule de 4 mg) pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu everolimus 5 mg o dată pe zi. Doza zilnică de lenvatinib și, dacă este necesar, de everolimus, 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/an= (PAM/UT Lentulil 10 mg + 2 x PAM/UT Lentulil 4 mg) x 365 zile= (150,84 lei x 2 + 116, 46 lei) x 365 zile= 140.072,4 lei.

Calculul costului terapiei cu DC Kisplyx (DCI Lenvatinibum)

Costul terapiei cu Kisplyx pentru un pacient/an= (PAM/UT Kisplyx 10 mg + 2 x PAM/UT Kisplyx 4 mg) x 365 zile= (196,95 lei + 2 x 196,95 lei) x 365 zile= 215.660,25 lei.

Utilizarea tratamentului cu Lenulil pentru indicația de la punctul 1.9, pentru un pacient, pentru un an, generează 35,51% economii, comparativ cu utilizarea medicamentului Kisplyx.

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	15

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	
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	
4.1. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează mai mult de 30% economii față de comparator*), în cazul genericelor, și mai mult de 15% față de comparator*), în cazul biologicelor, per pacient, per an	30
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 este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asociere cu everolimus, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF)*”, **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 este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asociere cu everolimus, după un tratament anterior având ca țintă factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF)*”.

Referințe bibliografice:

1. EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2026.pdf
2. HAS KISPLYX PIC INS Avis2 CT15950
3. RCP_16336_25.11.25.pdf
4. NICE Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma
5. SMC <https://scottishmedicines.org.uk/media/4885/lenvatinib-kisplyx-final-oct-2019-for-website.pdf>
6. IQWiG https://www.iqwiq.de/download/a16-63_lenvatinib_extract-of-dossier-assessment.pdf
7. G-BA Tragende Gründe
8. Epar Kisplyx, INN-lenvatinib

Raport finalizat în data de: 14.07.2026

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei