



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENVATINIBUM

INDICAȚIE: *pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asociere cu pembrolizumab ca tratament de primă linie*

Data depunerii dosarului

16.03.2026

Numărul dosarului

19206

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 renocelular (CRC)

LENTULIL este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asociere cu pembrolizumab ca tratament de primă linie.

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 pembrolizumab ca tratament de primă linie

Doza recomandată de lenvatinib este de 20 mg (două capsule de 10 mg) pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu pembrolizumab, fie 200 mg la fiecare trei săptămâni, fie 400 mg la fiecare șase săptămâni, administrat ca perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 de minute. Doza zilnică de lenvatinib trebuie modificată după cum este necesar, în funcție de planul de management al aspectelor legate de doze/toxicitate. Tratamentul cu lenvatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Tratamentul cu pembrolizumab trebuie continuat până la progresia bolii, până la apariția unei toxicități inacceptabile sau pe durata maximă a terapiei, conform specificațiilor pentru pembrolizumab.

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 (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	10 mg pe cale orală, o dată pe zi (o capsulă

	capsulă de 10 mg)	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		

Când se utilizează în asociere cu pembrolizumab, unul dintre medicamente sau ambele medicamente trebuie întrerupte după cum este necesar. Administrarea de lenvatinib trebuie întreruptă, trebuie reduse dozele sau administrarea trebuie oprită permanent, după cum este necesar. Întrerupeți sau opriți permanent tratamentul cu pembrolizumab conform instrucțiunilor din RCP pentru pembrolizumab. Nu se recomandă nicio reducere a dozei pentru pembrolizumab.

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*	Oprire	Nu se reia administrarea.
Tromboembolii arteriale	Orice grad	Oprire	Nu se reia administrarea.
Hemoragie	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1.
	Grad 4	Oprire	Nu se reia administrarea.
Perforație sau fistulă gastrointestinală	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul inițial.
	Grad 4	Oprire	Nu se reia administrarea.
Fistulă non- gastrointestinală	Grad 4	Oprire	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)	Oprire	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.

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 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

CRC

Sunt disponibile date limitate pentru asocierea lenvatinib cu pembrolizumab 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. Vă rugăm să consultați SmPC pentru

pembrolizumab pentru schema terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică. 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.

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

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

Rasă

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

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 pembrolizumab ca tratament de primă linie*”, 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 primă linie al pacienților cu CRC (în asociere cu pembrolizumab)

Eficacitatea lenvatinibului în asociere cu pembrolizumab a fost investigată în cadrul Studiului 307 (CLEAR), un studiu clinic multicentric, deschis, randomizat, în care au fost înrolați 1069 de pacienți cu CRC avansat cu o componentă celulară clară, inclusiv alte caracteristici histologice, cum ar fi sarcomatoid și papilar, în mediul de primă linie. Pacienții au fost înrolați indiferent de starea de expresie a tumorii PD-L1. Pacienții cu boală autoimună activă sau cu o afecțiune medicală care necesită imunosupresie nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică (America de Nord și Europa de Vest față de „Restul lumii”) și grupurile de prognostic ale Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (risc favorabil, mediu și scăzut).

Pacienții au fost randomizați pentru a primi lenvatinib 20 mg pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu pembrolizumab 200 mg pe cale intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (n = 355) sau lenvatinib 18 mg pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu everolimus 5 mg pe cale orală, o dată pe zi (n = 357) sau sunitinib 50 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 4 săptămâni, după care tratamentul este întrerupt timp de 2 săptămâni (n = 357). Toți pacienții din brațul cu lenvatinib plus pembrolizumab au fost tratați cu lenvatinib 20 mg pe cale orală, o dată pe zi. Timpul median până la prima reducere a dozei de lenvatinib a fost de 1,9 luni. Doza medie zilnică pentru lenvatinib a fost de 14 mg. Tratamentul a fost continuat până la apariția toxicității inacceptabile sau până la progresia bolii, astfel cum a fost determinată de investigator și confirmată de către comitetul independent de examinare radiologică (IRC), utilizând criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide, versiunea 1.1 (RECIST 1.1). Administrarea lenvatinibului cu pembrolizumab a fost permisă dincolo de progresia bolii definită de RECIST, în cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și investigatorul a considerat că prezintă un beneficiu clinic. Tratamentul cu pembrolizumab a fost continuat timp de maximum 24 de luni; cu toate acestea, tratamentul cu lenvatinib ar putea fi continuat mai mult de 24 de luni. Evaluarea stării tumorii a fost efectuată la momentul inițial și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Caracteristicile populației de studiu (355 de pacienți în brațul cu lenvatinib plus pembrolizumab și 357 de pacienți în brațul cu sunitinib) au fost: vârsta mediană de 62 de ani (interval: 29 până la 88 de ani); 41% cu vârsta de 65 de ani sau mai mult, 74% bărbați; 75% caucazieni, 21% asiatici, 1% de culoare și 2% alte rase; 17% și 83% dintre pacienți au avut un KPS inițial de 70 până la 80 și, respectiv, de 90 până la 100; distribuția pacienților pe categorii de risc IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) a fost 33% favorabilă, 56% intermediară și 10% scăzută, iar grupurilor de prognostic MSKCC au fost 27% favorabile, 64% intermediare și 9% scăzute. Boala metastatică a fost prezentă la 99% dintre pacienți, iar boala avansată la nivel local a fost prezentă la 1%. Locurile comune ale metastazelor la pacienți au fost pulmonare (69%), ganglionii limfatici (46%) și os (26%).

Măsura rezultatului primar de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) pe baza RECIST 1.1 conform IRC. Măsurile-cheie ale rezultatului secundar al eficacității au inclus supraviețuirea globală (SG) și rata de

răspuns obiectivă (RRO). Lenvatinib în asociere cu pembrolizumab a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice în SFPB, SG și RRO comparativ cu sunitinib, la analiza intermediară pre-specificată (analiza finală pentru SFPB). SFPB mediană pentru lenvatinib în asociere cu pembrolizumab a fost de 23,9 luni (Î 95%: 20,8, 27,7), comparativ cu 9,2 luni (Î 95%: 6,0, 11,0) pentru sunitinib, cu RR 0,39 (Î 95%: 0,32, 0,49; valoarea $p < 0,0001$). Pentru SG, RR a fost de 0,66 (Î 95%: 0,49, 0,88; valoarea $p < 0,0049$) cu un timp median de monitorizare a SG de 26,5 luni și o durată mediană a tratamentului pentru lenvatinib plus pembrolizumab de 17,0 luni. RRO pentru lenvatinib în asociere cu pembrolizumab a fost de 71% (Î 95%: 66, 76), comparativ cu 36% (Î 95%: 31, 41), valoarea $p < 0,0001$ pentru sunitinib. Rezultatele eficacității pentru SFPB, SG și RRO la analiza finală specificată în protocol (timp median de monitorizare de 49,4 luni) sunt rezumate în Tabelul 3, în Figura 1 și în Figura 2. Rezultatele privind SFPB au fost constante între subgrupuri pre-specificate, grupuri de prognostic MSKCC și starea de exprimare a tumorii PD-L1. Rezultatele eficacității pe grup de prognostic MSKCC sunt rezumate în Tabelul 4.

Analiza finală a SG nu a fost ajustată pentru a ține cont de terapiile ulterioare, 195/357 (54,6%) de pacienți din brațul de tratament cu sunitinib și 56/355 (15,8%) de pacienți din brațul de tratament cu lenvatinib plus pembrolizumab primind terapie ulterioară anti-PD-1/PD-L1.

Tabelul 3 Rezultate privind eficacitatea în carcinomul renocelular conform IRC în CLEAR			
	Lenvatinib 20 mg cu pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357	
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB)*			
Numărul de evenimente, n (%)	207 (58%)	214 (60%)	
SFPB mediană în luni (Î 95%) ^a	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)	
Raportul riscului (Î 95%) ^{b, c}	0,47 (0,38; 0,57)		
Valoarea p ^c	< 0,0001		
Supraviețuirea globală (SG)			
Numărul de decese, n (%)	149 (42%)	159 (45%)	
SG mediană în luni (Î 95%) ^a	53,7 (48,7; NE)	54,3 (40,9, NE)	
Raportul riscului (Î 95%) ^{b, c}	0,79 (0,63; 0,99)		
Valoarea p ^c	0,0424		
Rata răspunsului obiectiv (confirmată)			
Rata răspunsului obiectiv, n (%)	253 (71,3%)	131 (36,7%)	
(Î 95%)	(66,6, 76,0)	(31,7, 41,7)	
Numărul de răspunsuri complete (RC), n (%)	65 (18,3%)	17 (4,8%)	
Numărul de răspunsuri parțiale (RP), n (%)	188 (53,0%)	114 (32%)	
Valoarea p ^d	< 0,0001		
Durata răspunsului, luni, mediană (Î 95%)	13,0 (3,7, NE)	7,5 (3,8, NE)	8,5 (7,5, 9,4)

Tabelul 5 Rezultate privind eficacitatea în carcinomul renocelular conform IRC în CLEAR

	Lenvatinib 20 mg cu pembrolizumab 200 mg N = 355	Sunitinib 50 mg N = 357
Durata răspunsului^a		
Mediană în luni (interval)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)
Evaluările tumorale s-au bazat pe RECIST 1.1; doar răspunsurile confirmate sunt incluse pentru RRO. Data de blocare a datelor (DCO) = 31 iulie 2022 ÎÎ, interval de încredere; NE, non-estimabil; * Analiza primară a SFPB a inclus cenzurarea pentru noul tratament antineoplazic. Rezultatele pentru SFPB cu și fără cenzurare pentru noul tratament antineoplazic au fost consecvente. a Cuartilele sunt estimate prin metoda Kaplan-Meier. b Raportul riscului se bazează pe un model de riscuri proporționale Cox, care include grupul de tratament ca factor; pentru legături se folosește metoda Efron. c Stratificat în funcție de regiunea geografică (Regiunea 1: Europa de Vest și America de Nord, Regiunea 2: Restul lumii) și grupurile de prognostic MSKCC (risc favorabil, mediu și scăzut) în IxRS. Valoare p bilaterală nominală bazată pe testul log-rank stratificat. d Valoarea p bilaterală nominală bazată pe testul stratificat Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). La analiza finală pre-specificată anterioară a RRO (timp median de monitorizare de 17,3 luni), s-a obținut o superioritate statistic semnificativă pentru RRO comparând lenvatinib plus pembrolizumab cu sunitinib, (raportul de cote: 3,84 (ÎÎ 95%: 2,81; 5,26), valoarea p < 0,0001).		

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală în CLEAR*

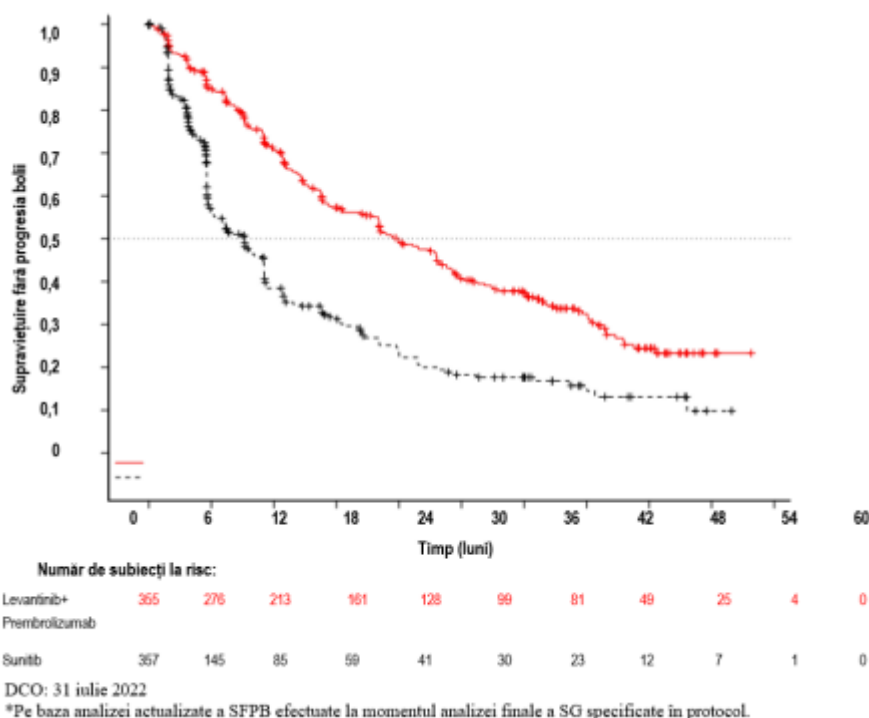
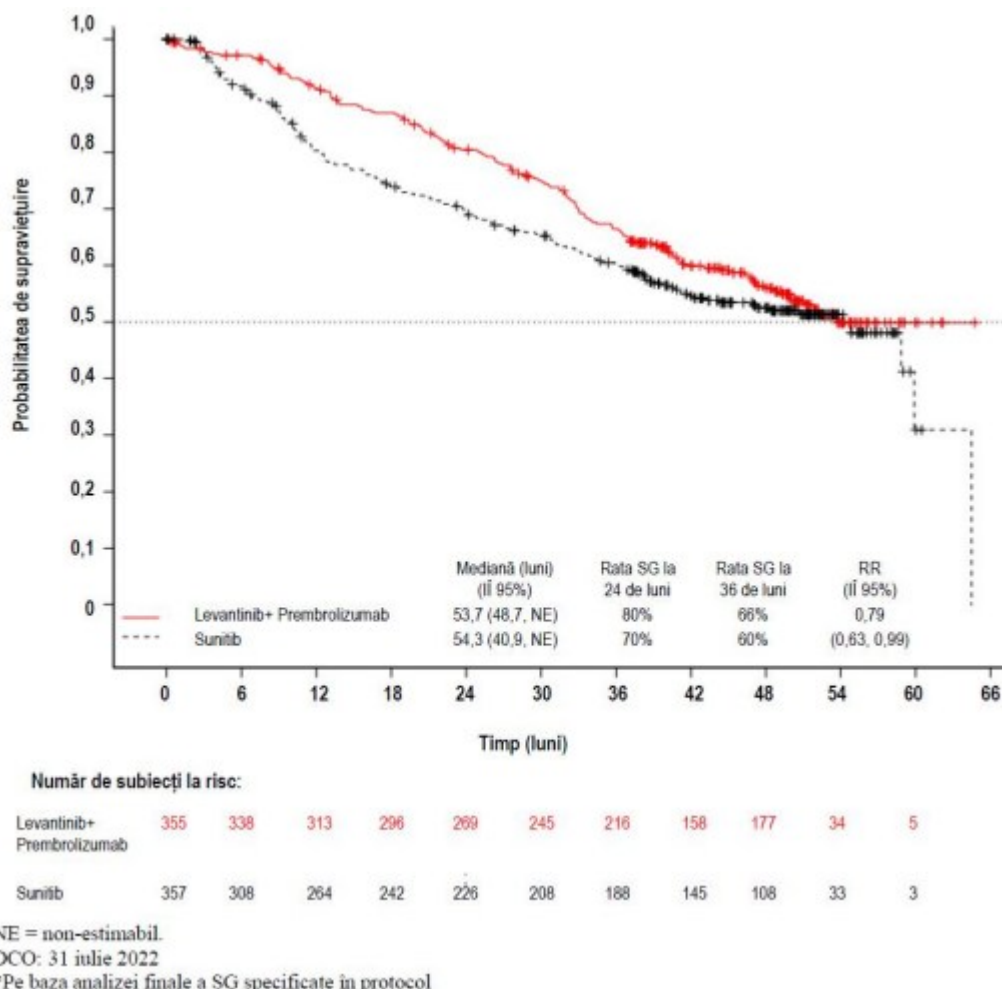


Figura 2 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală în CLEAR*



Studiul CLEAR nu a fost conceput pentru a evalua eficacitatea fiecărui subgrup. Tabelul 6 rezumă măsurile de eficacitate în funcție de grupul de prognostic MSKCC pe baza analizei finale a SG la o monitorizare mediană de 49,4 luni.

Tabelul 4 Rezultate privind eficacitatea în CLEAR după grup de prognostic MSKCC

	Lenvatinib + Pembrolizumab (N = 355)		Sunitinib (N = 357)		Lenvatinib + Pembrolizumab vs. Sunitinib
	Număr de pacienți	Număr de evenimente	Număr de pacienți	Număr de evenimente	
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) după IRC^a					SFPB RR (ÎI 95%)
Favorabilă	96	56	97	65	0,46 (0,32, 0,67)
Intermediară	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Scăzută	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Supraviețuirea generală (SG)^a					SG RR (ÎI 95%)
Favorabilă	96	27	97	31	0,89 (0,53, 1,50)

Intermediară	227	104	228	108	0,81 (0,62, 1,06)
Scăzută	32	18	32	20	0,59 (0,31, 1,12)

a Monitorizare mediană 49,4 luni (data de blocare a datelor - 31 iulie 2022)

Studiu de fază 2, în regim deschis, cu un singur braț Sunt disponibile date suplimentare din studiul de fază 2 KEYNOTE-N61 în regim deschis, cu un singur braț, privind lenvatinibul (DO 20 mg) în asociere cu pembrolizumab (400 mg la fiecare 6 săptămâni) pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu CRC avansat sau metastatic cu histologie cu celule neclare (n = 158), inclusiv 59% papilar, 18% cromofob, 4% translocatie, 1% medular, 13% neclasificat și 6% altele. RRO a fost de 50,6% (Î 95% (42,6, 58,7)), iar durata medie a răspunsului a fost de 19,5 luni (Î 95% 15,3, NR).

2.EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență a emis la data de 2 februarie 2022 un aviz favorabil pentru rambursare pentru DCI lenvatinib în asociere cu pembrolizumab în tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, exclusiv în formele cu celule clare sau în tumorile care prezintă o componentă histologică de tip celule clare.

În același timp, comisia a emis un aviz nefavorabil pentru rambursare pentru utilizarea în carcinomul renal avansat cu histologie non-celule clare, din cauza lipsei datelor clinice disponibile în această subpopulație.

Compania a solicitat rambursarea pentru un perimetru restrâns al indicației autorizate, respectiv doar la pacienții cu carcinom renal cu celule clare sau cu tumori care prezintă o componentă histologică de tip celule clare în stadiu avansat. Comisia a precizat că trebuie evaluată întreaga indicație autorizată, care corespunde deja populației pentru care au fost evaluate și alte combinații terapeutice similare din aceeași clasă (terapii țintite asociate cu imunoterapie).

Din punct de vedere al beneficiului terapeutic, **HAS a acordat SMR important în carcinomul renal cu celule clare sau în formele care prezintă o componentă histologică de tip celule clare, în timp ce pentru histologiile non-celule clare SMR a fost considerat insuficient**, din lipsa datelor clinice relevante.

Pe baza rezultatelor studiului CLEAR, asocierea lenvatinib + pembrolizumab s-a dovedit superioară sunitinibului, beneficiul clinic fiind demonstrat atât în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii, cât și supraviețuirea globală.

În ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (criteriul principal de evaluare), mediana a fost de 23,9 luni în grupul tratat cu lenvatinib + pembrolizumab, comparativ cu 9,2 luni în grupul tratat cu sunitinib (HR = 0,39; IC 95%: 0,32–0,49; p < 0,0001).

Pentru supraviețuirea globală (criteriu secundar), mediana nu a fost atinsă în niciunul dintre cele două grupuri, însă asocierea lenvatinib + pembrolizumab a redus semnificativ riscul de deces comparativ cu sunitinib (HR = 0,66; IC 95%: 0,49-0,88; p = 0,0049).

Aceste beneficii au fost obținute în contextul unei toxicități mai mari comparativ cu sunitinib, reflectată printr-o incidență crescută a evenimentelor adverse grave (50,6% vs. 33,2%), a evenimentelor adverse de grad ≥ 3 (82,4% vs. 71,8%) și a întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse (37,2% vs. 14,4%).

În concluzie, Comisia pentru Transparență a apreciat că asocierea lenvatinib + pembrolizumab, similar asocierilor pembrolizumab + axitinib și nivolumab + cabozantinib, oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului clinic adus (ASMR III) comparativ cu sunitinib, în tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu celule clare sau cu componentă histologică de tip celule clare.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Ghidul NICE TA858 publicat la data de 11 ianuarie 2023, **recomandă** utilizarea lenvatinib în asociere cu pembrolizumab ca opțiune de tratament de primă linie pentru carcinomul renal avansat numai dacă:

- boala este cu risc intermediar sau nefavorabil, conform criteriilor International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, și
- în mod normal pacienților li s-ar oferi tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, și
- companiile farmaceutice furnizează lenvatinib și pembrolizumab conform acordurilor comerciale.

Tratamentul pentru carcinomul renal avansat netratat include pazopanib, tivozanib sau sunitinib. De asemenea, cabozantinib și combinația nivolumab plus ipilimumab sunt recomandate pentru formele cu risc intermediar sau nefavorabil, conform criteriilor International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Dovezile din studiile clinice sugerează că pacienții tratați cu lenvatinib în asociere cu pembrolizumab au o perioadă mai lungă până la progresia bolii comparativ cu cei tratați cu sunitinib. Deoarece pazopanib și tivozanib au o eficacitate clinică similară cu sunitinib, este probabil ca lenvatinib + pembrolizumab să fie mai eficient și decât acestea.

Rezultatele comparațiilor indirecte sunt incerte, dar sugerează că lenvatinib + pembrolizumab ar putea prelungi timpul până la progresia bolii comparativ cu cabozantinib și cu nivolumab + ipilimumab.

În cancerul cu risc favorabil, toate estimările de cost-eficiență depășesc intervalul considerat acceptabil de NICE pentru utilizarea resurselor NHS, motiv pentru care lenvatinib plus pembrolizumab nu este recomandat în acest grup.

În cancerul cu risc intermediar și nefavorabil, estimările de cost-eficiență se încadrează în intervalul acceptabil de NICE doar în situațiile în care alternativa ar fi nivolumab + ipilimumab. Din acest motiv, lenvatinib + pembrolizumab este recomandat pentru acest grup de pacienți.

SMC - Scottish Medical Consortium

Raportul SMC 2476/06.05.2025, **recomandă utilizarea cu restricții** a lenvatinib în asociere cu pembrolizumab ca opțiune de tratament de primă linie în carcinomul renal avansat, în cadrul NHS Scotland.

Restricția este reprezentată de oprirea tratamentului cu pembrolizumab după 2 ani.

Această combinație este considerată o opțiune suplimentară în clasa inhibitorilor de tirozin-kinază utilizați împreună cu inhibitori ai punctelor de control imun (PD-1/PD-L1), fiind încadrată alături de alte terapii similare deja acceptate pentru această indicație.

Decizia SMC se bazează pe existența unui acord financiar de tip Patient Access Scheme, în acest context, utilizarea fiind condiționată de un preț redus sau echivalent cu cel negociat. Această asociere a fost evaluată prin procedura „end of life”, utilizată pentru tratamentele destinate bolilor avansate și cu prognostic redus.

Conform RCP Lentulil, administrarea lenvatinibului cu pembrolizumab a fost permisă dincolo de progresia bolii definită de RECIST, în cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și investigatorul a considerat că prezintă un beneficiu clinic. Tratamentul cu pembrolizumab a fost continuat timp de maximum 24 de luni; cu toate acestea, tratamentul cu lenvatinib ar putea fi continuat mai mult de 24 de luni. Evaluarea stării tumorii a fost efectuată la momentul inițial și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Astfel, restricția SMC de oprirea tratamentului cu pembrolizumab după 2 ani, nu reprezintă o restricție față de RCP.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Evaluarea realizată de IQWiG, conform raportului nr. A21-60 publicat la data de 19 aprilie 2022, se referă la tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat la adulți, analizat în funcție de subgrupurile de risc IMDC (favorabil, intermediar și nefavorabil). Scopul evaluării este compararea acestei asocieri cu terapiile considerate adecvate ca standard în Germania pentru fiecare categorie de pacienți.

Concluziile evaluării sunt prezentate în tabelul următor:

Indicație terapeutică	Terapie de comparație adecvată (ACT)	Rezultatul privind beneficiul adițional
Adulți cu carcinom renal avansat netratat anterior, risc favorabil (IMDC 0)	Pembrolizumab + axitinib	Beneficiu adițional nedemonstrat
Adulți cu carcinom renal avansat netratat anterior, risc intermediar (IMDC 1–2) sau nefavorabil (IMDC ≥3)	Avelumab + axitinib (doar pentru risc nefavorabil) Nivolumab + ipilimumab Pembrolizumab + axitinib	Beneficiu adițional nedemonstrat

IQWiG concluzionează că pentru lenvatinib în asociere cu pembrolizumab nu poate fi demonstrat un beneficiu terapeutic adițional față de terapiile de comparație adecvate, indiferent de categoria de risc IMDC. În subgrupul cu

risc favorabil, lipsesc dovezi în ceea ce privește superioritatea față de asocierea pembrolizumab + axitinib, fără diferențe relevante privind supraviețuirea globală, controlul bolii sau calitatea vieții. Pentru grupul de pacienți cu riscul intermediar, comparativ cu schemele de imunoterapie standard precum nivolumab plus ipilimumab, rezultatele sunt considerate incerte și insuficient de robuste, în special din cauza lipsei comparațiilor directe și a variabilității datelor. În grupul de risc nefavorabil, deși populația are prognostic mai rezervat, nu se evidențiază un avantaj clinic clar și consistent față de opțiunile terapeutice de referință, inclusiv pentru supraviețuire globală. În ansamblu, limitările metodologice ale studiilor și incertitudinea comparațiilor indirecte conduc la concluzia absenței unui beneficiu adăugat demonstrat în toate subgrupurile analizate.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

La data de 25 iulie 2022, G-BA a publicat decizia privind evaluarea beneficiului adițional al DCI lenvatinib în asociere cu pembrolizumab, indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat, ca tratament de primă linie.

În cadrul evaluării, populația a fost stratificată pe categorii de risc IMDC (favorabil, intermediar și nefavorabil), considerate relevante din punct de vedere prognostic. Pentru toate aceste subgrupuri, analiza a urmărit dacă asocierea lenvatinib + pembrolizumab aduce un beneficiu suplimentar față de terapia de comparație adecvată, reprezentată de:

- pembrolizumab în asociere cu axitinib, pentru pacienții cu risc favorabil (IMDC 0); evaluarea nu a demonstrat un beneficiu adițional al lenvatinib + pembrolizumab față de această asociere.
- nivolumab plus ipilimumab și pembrolizumab plus axitinib, pentru pacienții cu risc intermediar (IMDC 1-2); în această categorie nu s-a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional.
- nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + axitinib și avelumab + axitinib, pentru pacienții cu risc nefavorabil (IMDC ≥ 3), fără demonstrarea unui beneficiu adițional al asocierii evaluate.

Pentru niciunul dintre subgrupuri nu a putut fi stabilit un beneficiu adițional, deoarece datele nu au arătat superioritate în ceea ce privește criteriile esențiale precum supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresie sau calitatea vieții, iar comparațiile indirecte au fost considerate insuficient de robuste.

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 11 țări, cuprinzând state membre ale Uniunii Europene (Belgia, Cehia, Finlanda, Danemarca, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia) 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 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 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 care are următoarea indicație terapeutică:

Kisplyx este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asociere cu pembrolizumab ca tratament de primă linie.

ANMDMR a solicitat Ministerului Sănătății prețul cu amănuntul maximal cu TVA pentru medicamentul inovativ Kisplyx.

Conform informării primite de la Ministerul Sănătății, 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= 5.908,55/30= 196,95 lei), și 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= 5.908,55/30= 196,95 lei).

Calculul costului terapiei cu DC Lentulil (DCI Lenvatinibum) în asociere cu Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI Pembrolizumabum)

Conform RCP: Doza recomandată de lenvatinib este de 20 mg (două capsule de 10 mg) pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu pembrolizumab, fie 200 mg la fiecare trei săptămâni, fie 400 mg la fiecare șase săptămâni, administrat ca perfuzie intravenoasă pe parcursul a 30 de minute. Doza zilnică de lenvatinib trebuie modificată după cum este necesar, în funcție de planul de management al aspectelor legate de doze/toxicitate. Tratamentul cu lenvatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Tratamentul cu pembrolizumab trebuie continuat până la progresia bolii, până la apariția unei toxicități inacceptabile sau pe durata maximă a terapiei, conform specificațiilor pentru pembrolizumab.

Administrarea lenvatinibului cu pembrolizumab a fost permisă dincolo de progresia bolii definită de RECIST, în cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și investigatorul a considerat că prezintă un beneficiu clinic. Tratamentul cu pembrolizumab a fost continuat timp de maximum 24 de luni; cu toate acestea, tratamentul cu lenvatinib ar putea fi continuat mai mult de 24 de luni. Evaluarea stării tumorii a fost efectuată la momentul inițial și apoi la fiecare 8 săptămâni.

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

Costul terapiei cu Lentulil pentru un pacient/an= PAM/UT Lentulil 10 mg x 2 x 365 zile= 150,84 x 2 x 365= 110.113,2 lei.

Costul terapiei cu KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru un pacient, pentru un an calendaristic:



- pentru schema la 3 săptămâni: PAM/UT x 2 flac. x 17 cicluri = 12.417,75 lei x 2 x 17 = 422.203,5 lei.

- pentru schema la 6 săptămâni: PAM/UT lei x 4 flac. x 8 cicluri = 12.417,75 lei x 4 x 8 = 397.368 lei.

Cost total:

- 110.113,2 lei + 422.203,5 lei = 532.316,7 lei (cu 200 mg pembrolizumab la fiecare 3 săptămâni)
- 110.113,2 lei + 397.368 lei = 507.481,2 lei (cu 400 mg pembrolizumab la fiecare 6 săptămâni)

Calculul costului terapiei cu DC Kisplyx (DCI Lenvatinibum) în asociere cu Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI Pembrolizumabum)

Costul terapiei cu Kisplyx pentru un pacient/an = PAM/UT Kisplyx 10 mg x 2 x 365 zile = 196,95 x 2 x 365 = 143.773,5 lei.

Cost total:

- 143.773,5 lei + 422.203,5 lei = 565.977 lei (cu 200 mg pembrolizumab la fiecare 3 săptămâni)
- 143.773,5 lei + 397.368 lei = 541.141,5 lei (cu 400 mg pembrolizumab la fiecare 6 săptămâni)

Impact bugetar Lentulil + Keytruda vs. Kisplyx + Keytruda pentru schema de administrare e medicamentului Keytruda 200 mg la 3 săptămâni: -5,94 %.

Impact bugetar Lentulil + Keytruda vs. Kisplyx + Keytruda pentru schema de administra e medicamentului Keytruda 400 mg la 6 săptămâni: -6,22%.

NOTĂ: În documentația depusă la dosar, compania a prezentat o analiză a costurilor în care terapia cu Lentulil a fost comparată cu Lenvima, deși Lenvima nu este autorizat pentru indicația prevăzută la punctul 1.9. De asemenea, analiza nu a luat în considerare costul medicamentului Keytruda, administrat în asociere cu Lentulil, ceea ce a condus la estimarea unui impact bugetar de -34,63%, rezultat care nu reflectă costul complet al schemei terapeutice.

Schema terapeutică	Cost Lentulil + Keytruda (lei/an)	Cost Kisplyx + Keytruda (lei/an)	Impact bugetar Lentulil + Keytruda vs. Kisplyx + Keytruda
Pembrolizumab 200 mg la 3 săptămâni	532.316,70	565.977,00	-5,94%
Pembrolizumab 400 mg la 6 săptămâni	507.481,20	541.141,50	-6,22%

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT-1 - major/importanță din partea HAS, pe DCI*	15*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC), pe DCI, sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. 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	
4.2. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează între 30% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul genericilor, și între 15% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul biologicilor, per pacient, per an	15
Total	65

* Exclusiv în carcinomul renal cu celule clare sau cu componentă histologică cu celule clare.

NOTĂ:

HAS a acordat SMR important exclusiv pentru pacienții cu carcinom renal cu celule clare sau cu componentă histologică cu celule clare, apreciind că pentru histologiile fără celule clare beneficiul terapeutic este insuficient. În consecință, dacă evaluarea ar avea în vedere întreaga populație inclusă în indicația autorizată: "LENTULIL este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asociere cu pembrolizumab ca tratament de primă linie", criteriul 1.1 din tabelul nr. 4¹ nu ar mai fi îndeplinit, iar punctajul corespunzător acestui criteriu ar fi de 0 puncte. În această situație, punctajul total ar fi de 50 de puncte, ceea ce, potrivit metodologiei de evaluare, ar conduce la o decizie de neincluere.

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 pembrolizumab ca tratament de primă linie*”, **cu adresabilitate pentru pacienții cu carcinom renal cu celule clare sau cu componentă histologică cu celule clare**, 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 este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renocelular (CRC) avansat în asociere cu pembrolizumab ca tratament de primă linie*”, **cu adresabilitate pentru pacienții cu carcinom renal cu celule clare sau cu componentă histologică cu celule clare**.

Referințe bibliografice:

1. EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2026.pdf
2. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/kispplx_02022022_avis_ct19558_2022-03-16_14-36-34_8.pdf
3. RCP_16336_25.11.25.pdf
4. NICE Lenvatinib with pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma
5. SMC lenvatinib-kispplx-abb-final-may-2022-for-website.pdf
6. IQWiG A21-160 - Lenvatinib - Extract of dossier assessment - Version 1.0
7. G-BA Beschluss
8. Epar Kispplx, INN-lenvatinib
9. Esmo <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2900676-8>

Raport finalizat în data de: 17.07.2026

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei