



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LAPATINIBUM

INDICAȚIE: *tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces:*

- *în asociere cu un inhibitor de aromatază la femeile cu boală metastatică cu receptori hormonali prezenți, aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent*

Data depunerii dosarului

15.05.2025

Numărul dosarului

32975

PUNCTAJ: 100 de puncte

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lapatinibum

1.2. DC: Lapatinib STADA 250 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L01EH01

1.4 Data eliberării APP: 31 August 2022

1.5. Deținătorul de APP: STADA M&D SRL, România

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	250 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	ambalaj multiplu cu blistere de aluminiu/OPA-AL-PVC care conțin 140 (2 cutii a câte 70) de comprimate filmate

1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 431477/15.05.2024

Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	4802.13 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	34,30 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Lapatinib STADA:

Lapatinib STADA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces:

- în asociere cu un inhibitor de aromatază la femeile cu boală metastatică cu receptori hormonalni prezenți, aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent.

Mod de administrare al asocierii Lapatinib / inhibitor de aromatază

Doza recomandată de Lapatinib este 1500 mg (adică șase comprimate) o dată pe zi, continuu.

Informațiile complete de prescriere ale inhibitorului de aromatază sunt prezente în RCP aferent inhibitorului de aromatază.

Mod de administrare

Lapatinib este pentru administrare orală. Doza zilnică de Lapatinib nu trebuie divizată în mai multe prize. Lapatinib trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte sau după ingestia de alimente. Pentru a scădea variabilitatea interindividuală, administrarea de Lapatinib trebuie standardizată în relație cu ingestia de alimente, de exemplu, întotdeauna cu o oră înainte de masă. Dozele omise nu trebuie înlocuite, administrarea reluându-se cu următoarea

doză zilnică stabilită. Administrarea lapatinib la o oră după o masă duce la expuneri sistemice de aproximativ 2-3 ori mai mari, comparativ cu administrarea cu o oră înainte de o masă.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP Lapatinib Stada.

Mecanism de acțiune

Lapatinib, o 4-anilinochinazolină, este un inhibitor al domeniilor tirozin-kinazice intracelulare atât ale receptorilor EGFR (ErbB1) cât și ale HER2 (ErbB2) (constantele aparente de inhibiție estimate sunt de 3nM, respectiv de 13nM) cu o disociere lentă de acești receptori (timpul de înjumătățire mai mare sau egal cu 300 de minute). Lapatinib inhibă creșterea celulară tumorală mediată de ErbB in vitro și la diverse modele animale. Asocierea lapatinib cu trastuzumab poate aduce un mecanism de acțiune complementar cât și posibilitatea nesuprapunerii mecanismelor de rezistență. Efectele lapatinibului de inhibare a creșterii au fost evaluate pe linii celulare condiționate cu trastuzumab. In vitro, lapatinib a avut un efect semnificativ împotriva liniilor celulare HER2-amplificate ale neoplasmului mamar selectate pentru creștere pe termen lung în medii ce conțin trastuzumab și a avut efect sinergic în asociere cu trastuzumab în aceste linii celulare.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață, respectiv compania STADA M&D SRL România, a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 32975/2025 aferent medicamentului cu DCI Lapatinibum și DC Lapatinib STADA 250 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică: *„tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces:*

- *în asociere cu un inhibitor de aromatază la femeile cu boală metastatică cu receptori hormionali prezenți, aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent,*

prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 9 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare *„Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinesc/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României,,*

2. EFICACITATEA ȘI PROFILUL DE SIGURANȚĂ AFERENT TERAPIEI CU DCI LAPATINIBUM

Lapatinib a fost studiat în asociere cu letrozol pentru tratamentul femeilor cu neoplasm mamar în stadiu avansat sau metastatic, cu receptori hormionali prezenți (receptori de estrogen [ER] prezenți și/sau receptori de progesteron [PgR] prezenți), aflate în postmenopauză în cadrul studiului de fază III, EGF30008 randomizat, dublu-orb și placebo controlat.

În acest studiu au fost înrolați pacienți care nu au fost tratați anterior pentru boala lor metastatică. Din populația care exprimă HER-2 în exces, au fost înrolați doar 2 pacienți cărora li s-a administrat anterior trastuzumab,

2 pacienți cărora li s-a administrat anterior tratament cu un inhibitor de aromatază și aproximativ jumătate cărora li s-a administrat tamoxifen.

Pacienții au fost randomizați pentru a primi letrozol 2,5 mg o dată pe zi plus lapatinib 1500 mg o dată pe zi sau letrozol plus placebo.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea bolii și în funcție de perioada de timp de la întreruperea tratamentului antiestrogenic adjuvant anterior. Starea receptorului HER2 a fost determinată retrospectiv prin teste de laborator centralizate.

Dintre toți pacienții randomizați pentru a primi tratament, 219 pacienți au avut tumori care exprimă receptorul HER 2 în exces și aceștia au reprezentat populația primară predeterminată pentru analiza de eficacitate.

Au existat 952 pacienți cu tumori HER2 negative și un total de 115 pacienți a căror stare HER2 a tumorii nu a fost confirmată (fără probe din tumoră, fără rezultate ale analizei sau fără alte motive).

La pacienții cu neoplasm mamar metastazat care exprimă HER2 în exces, supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) determinată de investigator a fost semnificativ mai mare în cazul letrozol și lapatinib comparativ cu letrozol plus placebo.

În populația HER2 negativă nu a existat niciun beneficiu la nivelul SFP când letrozol plus lapatinib a fost comparat cu letrozol plus placebo (tabelul următor).

Tabelul nr. 1 Date referitoare la supraviețuirea fără progresia bolii din studiul EGF30008 (lapatinib/letrozol)

	Populația care exprimă în exces HER-2		Populația HER-2 negativă	
	N = 111	N = 108	N = 478	N = 474
	Lapatinib 1500 mg/zi + Letrozol 2,5 mg/zi	Letrozol 2,5 mg/zi + placebo	Lapatinib 1500 mg/zi + placebo	Letrozol 2,5 mg/zi + placebo
Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii, săptămâni (ÎI 95%)	35.4 (24.1, 39.4)	13.0 (12.0, 23.7)	59.7 (48.6, 69.7)	58.3 (47.9, 62.0)
Risc relativ	0.71 (0.53, 0.96)		0.90 (0.77, 1.05)	
Valoare p	0.019		0.188	
Rata de răspuns obiectiv (ORR)	27.9%	14.8%	32.6%	31.6%
Raportul sanselor	0.4 (0.2, 0.9)		0.9 (0.7, 1.3)	
Valoarea p	0.021		0.26	
Rata beneficiului clinic (RBC)	47.7%	28.7%	58.2%	31.6%
Raportul șanselor	0.4 (0.2, 0.8)		1.0 (0.7, 1.2)	
Valoarea p	0.003		0.199	

ÎI = interval de încredere HER2 în exces = IHC 3 + și/sau FISH pozitiv; HER2 negativ = IHC 0,1 + sau 2 + și/sau FISH negativ

Rata beneficiului clinic a fost definită ca fiind completă plus răspunsul parțial plus boală

În momentul analizei finale a SFP (cu o perioadă mediană de urmărire de 2,64 ani), datele generale de supraviețuire nu au fost complete și nu a existat o diferență semnificativă între grupurile de tratament în populația HER2-positivă; acest lucru nu s-a schimbat după urmărirea suplimentară (perioadă mediană de urmărire > de 7,5 ani; tabelul următor).

Tabelul nr. 2 Rezultate referitoare la supraviețuirea generală (SG) din studiul EGF30008
(numai la populația HER2-pozitivă)

	Lapatinib 1500 mg/zi + Letrozol 2,5 mg/zi N = 111	Letrozol 2,5 mg /zi + placebo N = 108
Analiza SG pre-planificată (efectuată în momentul analizei finale a SFP, 03 iunie)		
Mediana urmăririi (ani)	2,64	2,64
Decese (%)	50 (45)	54 (50)
Risc relativa (ÎI 95%)	0,77 (0,52; 1,14)	
valoare p ^b	0,185	
Analiza SG finală (analiză post-hoc, 07 August 2013)		
Mediana urmăririi (ani)	7,78	7,55
Decese (%)	86 (77)	78 (72)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,97 (0,07; 1,33)	
Valoare p	0,848	

Valorile mediane din analiza Kaplan-Meier; RR și valorile p din modelele de regresie Cox ajustând factori importanți de prognostic.

a. Estimarea riscului relativ al tratamentului, unde <1 indică un risc mai mic în cazul administrării letrozol 2,5 mg + lapatinib 1500 mg, comparativ cu letrozol 2,5 mg + placebo.

Aspecte privind profilul de siguranță

Siguranța lapatinibului a fost evaluată în monoterapie sau în asociere cu alte chimioterapii pentru diverse neoplazii la mai mult de 20 000 pacienți, inclusiv la 198 pacienți cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu capecitabină, 149 pacienți cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu trastuzumab și la 654 pacienți cărora li s-a administrat lapatinib în asociere cu letrozol.

Cele mai frecvente reacții adverse (>25%) din timpul terapiei cu lapatinib au fost cele gastrointestinale (cum sunt diaree, greață și vărsături) și erupțiile cutanate tranzitorii. De asemenea, eritrodisestezia palmo-plantară (EPP) a fost frecventă (> 25%) când lapatinib a fost administrat în asociere cu capecitabină. Incidența EPP a fost similară în brațul cu lapatinib plus capecitabină cât și în brațul cu capecitabină în monoterapie. Diareea a fost cea mai frecventă dintre reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului la administrarea lapatinib în asociere cu capecitabină sau cu letrozol. Nu au fost raportate reacții adverse suplimentare privind asocierea lapatinibului cu trastuzumab. A fost înregistrată o creștere a incidenței de toxicitate cardiacă, dar aceste evenimente au fost comparabile din punct de vedere al tipului și severității cu cele raportate din programul clinic al lapatinibului.

Descrierea anumitor evenimente adverse

▪ **Evenimente cardiace:** Lapatinib a fost asociat cu raportări de scăderi ale FEVS. Lapatinib nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică. La pacienții cu afecțiuni care pot influența funcția ventriculului stâng (incluzând administrarea concomitentă de medicamente cu potențial cardiotoxic), lapatinib trebuie administrat cu prudență. Evaluarea funcției cardiace, incluzând determinarea FEVS, trebuie efectuată la toți pacienții înaintea inițierii tratamentului cu lapatinib, pentru a verifica dacă la momentul inițial pacientul are o FEVS în limitele valorilor normale. FEVS trebuie evaluată în continuare de-a lungul tratamentului cu lapatinib, pentru a depista o eventuală scădere sub valoarea normală. În unele cazuri, scăderea FEVS poate fi severă și poate duce la insuficiență cardiacă. Au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă.

În studii efectuate în cadrul programului clinic de dezvoltare a lapatinib, au fost raportate evenimente cardiace care includ scăderi ale FEVS la aproximativ 1% din pacienți. Scăderi simptomatice ale FEVS au fost observate la aproximativ 0,3% din pacienții tratați cu lapatinib. Totuși, într-un studiu pivot când lapatinib a fost administrat în asociere cu trastuzumab în tratamentul cancerului metastatic, incidența evenimentelor cardiace, inclusiv scăderi ale FEVS, a fost mai mare (7%) comparativ cu grupul în care lapatinib a fost administrat în monoterapie (2%). Evenimentele cardiace observate în acest studiu au fost comparabile în natura lor și ca severitate cu cele observate anterior cu lapatinib.

Într-un studiu dedicat, controlat cu placebo, încrucișat, la subiecți cu tumori solide în stadiu avansat, a fost demonstrată o prelungire a intervalului QTc dependentă de doză.

➤ **Recomandare din RCP:** Administrarea de lapatinib trebuie întreruptă la pacienții cu simptome asociate unei scăderi a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS), de gradul 3 conform INC CTCEA (Institutului Național de Cancer, Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse) sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului. Lapatinib poate fi readministrat, într-o doză redusă (750 mg/zi în asociere cu trastuzumab, 1000 mg/zi în asociere cu capecitabină sau 1250 mg/zi în asociere cu un inhibitor de aromatază) după un interval de cel puțin 2 săptămâni și dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic. Se recomandă precauție dacă lapatinib este administrat la pacienți cu afecțiuni care pot determina prelungirea intervalului QTc (incluzând hipokaliemie, hipomagneziemie și sindrom QT lung congenital), administrarea concomitentă cu alte medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau afecțiuni care cresc expunerea la lapatinib, cum este administrarea concomitentă cu inhibitori potenți CYP3A4. Hipokaliemia sau hipomagneziemia trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului. Trebuie efectuate electrocardiograme, cu măsurarea intervalului QT, cu una până la două săptămâni înainte de începerea terapiei cu lapatinib. Când este indicat clinic, adică după inițierea unui tratament concomitent care poate afecta intervalul QT sau care poate interacționa cu lapatinib, trebuie avută în vedere, de asemenea, efectuarea de EKG.

Pneumonie interstițială/pneumonie: Lapatinib a fost asociat cu raportări de toxicitate pulmonară, inclusiv boală pulmonară interstițială și pneumonie. Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome de toxicitate pulmonară (dispnee, tuse, febră) și tratamentul oprit în cazul pacienților ale căror simptome sunt de grad 3 INC CTCEA sau mai mare. Toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie. Au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă.

➤ **Recomandare din RCP:** Administrarea de lapatinib trebuie oprită definitiv la pacienții care au simptome pulmonare de gradul 3 INC CTCEA sau mai mare.

Diareea: Diareea, inclusiv diareea severă, a fost raportată în tratamentul cu lapatinib. Diareea poate pune viața în pericol dacă e însoțită de deshidratare, insuficiență renală, neutropenie și/sau dezechilibru electrolitic și au fost raportate cazuri letale. Diareea apare devreme, în general, în timpul tratamentului cu lapatinib, la aproape jumătate din pacienți apărând diareea în primele 6 zile de tratament. Acesta durează, de obicei, 4-5 zile. Diareea indusă de lapatinib este, de obicei, de grad mic, diareea severă de grad 3 și 4 NCI CTCAE apărând la între 1 până la 10% dintre pacienți. În momentul începerii tratamentului, trebuie determinate caracteristicile tranzitului intestinal al pacienților și orice alte simptome (de exemplu febră, crampe dureroase, greață, vărsături, amețeli și senzația de sete) pentru a permite sesizarea modificărilor care apar pe parcursul tratamentului și pentru a ajuta identificarea pacienților cu risc crescut de diaree. Pacienții trebuie sfătuiți să semnaleze rapid orice modificare a tranzitului intestinal. În potențialele cazuri severe de diaree, trebuie luată în considerare determinarea numărului de neutrofile și măsurarea temperaturii corpului. Tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice este important.

Cazurile severe de diaree pot necesita administrarea orală sau intravenoasă de electroliți și lichide, administrarea de antibiotice cum ar fi fluorochinolone (în special dacă diareea persistă peste 24 de ore, este prezentă febra sau gradul 3 sau 4 de neutropenie) și întreruperea temporară sau oprirea terapiei cu lapatinib.

Recomandare din RCP: Administrarea de lapatinib trebuie întreruptă la pacienți cu diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 INC CTCEA, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii francă sau deshidratare). Lapatinib poate fi reintrodus într-o doză mai mică (scăzută de la 1000 mg/zi la 750 mg/zi, de la 1250 mg/zi la 1000 mg/zi sau de la 1500 mg/zi la 1250 mg/zi) când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin. Administrarea de lapatinib trebuie oprită definitiv la pacienții cu diaree de gradul 4 INC CTCEA.

➤ **Recomandare din RCP privind alte toxicități:** Oprirea sau întreruperea temporară a administrării de lapatinib poate fi luată în considerare atunci când un pacient dezvoltă toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 INC CTCEA. Administrarea poate fi reluată, atunci când toxicitatea se ameliorează până la grad 1 sau mai mic, fie cu 1000 mg/zi în asociere cu trastuzumab, 1250 mg/zi în asociere cu capecitabină sau 1500 mg/zi în asociere cu un inhibitor de aromatază. Dacă toxicitatea reapare, atunci lapatinib trebuie reinițiat cu o doză mai mică (750 mg/zi în asociere cu trastuzumab, 1000 mg/zi în asociere cu capecitabină sau 1250 mg/zi în asociere cu un inhibitor de aromatază).

➤ **Recomandare din RCP privind insuficiența renală:** La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există experiență cu lapatinib la această grupă populațională.

Insuficiența hepatică: În timpul utilizării lapatinib apare hepatotoxicitate, care, în cazuri rare, poate fi letală. Hepatotoxicitatea poate apărea în decurs de câteva zile până la câteva luni după inițierea tratamentului. În momentul inițierii tratamentului, pacienții trebuie informați despre potențialul hepatotoxic. Funcția hepatică (valorile transaminazelor, bilirubinei și fosfatazei alcaline) trebuie monitorizată înaintea începerii tratamentului și apoi lunar, sau în funcție de starea clinică. Pacienții purtători ai alelelor HLA DQA1*02:01 și DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea lapatinib.

Într-un studiu clinic randomizat, de amploare, în care s-a administrat lapatinib în monoterapie (n = 1194), frecvența cumulată a leziunilor hepatice severe (ALT > 5 ori decât limita superioară a normalului, INC CTCEA grad 3) după 1 an de tratament a fost 2,8%. Frecvența cumulată la purtătorii de alele DQA1*02:01 și DRB1*07:01 a fost de 10,3%, iar la non-purtători a fost de 0,5%. Riscul prezenței alelelor HLA este frecvent (15 până la 25%) la populația caucaziană, asiatică, africană și hispanică, dar este mai mic (1%) la populația japoneză. Prudența este obligatorie dacă lapatinib este prescris la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și la pacienții cu insuficiență renală severă.

➤ **Recomandare din RCP :**Tratamentul cu lapatinib trebuie întrerupt dacă modificările funcției hepatice sunt severe și nu trebuie reinițiat la acești pacienți. Administrarea de lapatinib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență, având în vedere expunerea crescută la medicament. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici: Datele privind administrarea de lapatinib/capecitabină și lapatinib/trastuzumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani sunt limitate. Într-un studiu clinic de fază III cu lapatinib în asociere cu letrozol, din numărul total al pacienților cu neoplasm mamar metastatic cu receptori hormonal prezenți (populația cu intenție de tratament N =

642), 44% au avut ≥ 65 ani. În general, nu au fost observate diferențe privind eficacitatea și siguranța asocierii lapatinib cu letrozol între acești pacienți și pacienții < 65 ani.

Alte recomandări din RCP: Tratamentul concomitent cu inductori ai CYP3A4 trebuie evitat datorită riscului de scădere a expunerii la lapatinib. Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie evitat datorită riscului de expunere crescută la lapatinib. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu lapatinib. Administrarea orală concomitentă de lapatinib cu medicamente cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8 trebuie evitată. Trebuie evitat tratamentul concomitent cu medicamente care cresc pH-ul gastric, deoarece solubilitatea și absorbția lapatinib pot scădea.

3. PREVEDERILE H.G. NR. 720/2008 CU MODIFICĂRILE ȘI COMPLETĂRILE ȘI ALE O.M.S./C.N.A.S. NR. 564/499/2021 CU MODIFICĂRILE ȘI COMPLETĂRILE ULTERIOARE PRIVIND MEDICAMENTUL RAMBURSAT CU DCI LAPATINIBUM

Conform H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, pentru aprobarea **Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate**, medicamentul cu DCI Lapatinibum este inclus în Sublista C aferentă „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 corespunzătoare „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, la poziția 93. Pentru această poziție, medicamentul cu DCI Lapatinibum are alocat simbolul „**1⁰” aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, în baza contractelor cost-volum încheiate.

Conform O.M.S./C.N.A.S nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, protocolul aprobat pentru DCI Lapatinibum este următorul:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 158, cod (L01XE07): DCI LAPATINIBUM

I. Definiția afecțiunii - neoplasm mamar

II. Stadializarea neoplasmului mamar - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:

a) pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonalți prezenți (receptori de estrogen [ER] și/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent. Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare in situ ISH pentru HER2;

b) în asociere cu capecitabină, la pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

IV. Criterii de includere:

- pacienți care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - pentru indicația de primă linie în asociere cu inhibitor de aromatază;
- pacienți care au primit tratament anterior: chimioterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică - pentru indicația de tratament, ulterioară liniei 1, în asociere cu capecitabina;
- femei în postmenopauză;
- neoplasm de sân stadiul IV;



- tumori pozitive ER și/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare);
- fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA);
- scor ECOG 0 - 2.

V. Criterii de excludere:

- determinări secundare în criza viscerală;
- insuficiență cardiacă simptomatică;
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări

Au fost raportate:

- scăderea FEVS care semnifică toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potențialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauție la administrarea lapatinib în afecțiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);
- boală pulmonară interstițială și pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă;
- hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purătorii alelelor HLA DQA1*02:01 și DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă;
- se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă;
- diaree, inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;
- reacții cutanate grave;
- se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grepfrut) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;
- se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 și/sau CYP2C8, și a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea și absorbția lapatinibului.

Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți.

VI. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază sau capecitabina

Doza recomandată de lapatinib este cuprinsă în intervalul 1.250 - 1.500 mg/zi în funcție de linia de tratament pentru care este folosit. Conform RCP, doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize, iar administrarea se face cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin o oră după ingestia de alimente.

Pacienții vârstnici: datele obținute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferențe în eficacitatea și siguranța asocierii lapatinib + letrozol la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani și < 65 de ani.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea utilizării lapatinib la pacienți cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficiență renală: la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există date disponibile.

Insuficiență hepatică: administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Ajustări ale dozei

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puțin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1.250 mg/zi);
- simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;
- diaree de gradul 4 NCI CTCAE;
- diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță scăzut, febră, sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puțin;
- toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reinițierea tratamentului (1.500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la gradul 1 sau mai mic; dacă toxicitatea re apare, se reduce doza (1.250 mg/zi);
- modificările funcției hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;
- eritem multiform sau reacții care pun viața în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Perioada de tratament: tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului:

- imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;
- înainte de începerea tratamentului și apoi lunar - determinarea toxicității hepatice prin examen biochimic;
- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc) și FEVS;
- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatiche ale electrolitilor (de exemplu, calciu, magneziu) la evaluarea periodică.

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau, pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie desemnați.,,

4. ASPECTE LEGISLATIVE PRIVIND EVALUAREA MEDICAMENTELOR GENERICE CORESPUNZĂTOARE UNEI DCI COMPENSATE DIN LISTĂ AFERENTĂ UNUI MEDICAMENT INCLUSĂ ÎN LISTĂ CONDIȚIONAT

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, Anexa nr.2, secțiunea I litera A, punctul 2¹.*) „Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărei medicament de referință cumulativ și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/ îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR inițiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deținător de autorizație de punere pe piață pentru generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătății sau Casa Națională de Asigurări de Sănătate.,,

Tabelul nr. 9 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat menționează criteriile de evaluare utilizate în contextul precizat. Acesta este redat în cele ce urmează:

Criteriu		Nr. de puncte
1. Estimarea impactului bugetar		
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30	Se pot obține maximum 30 de puncte
1.2. Generice care au DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai puțin de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai puțin de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	0	
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat		

NOTĂ:

Evaluarea se realizează de către ANMDMR la sesizarea Ministerului Sănătății sau a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate sau la sesizarea unui deținător de autorizație de punere pe piață pentru un medicament generic/biosimilar a unui medicament compensat în Listă, cu decizie de includere condiționată.

5. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Având în vedere depunerea cererii de evaluare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, STADA M&D SRL România, precum și faptul că medicamentul cu DCI Lapatinibum (medicamentul de referință cu DC Tyverb), pentru care există în derulare un contract cost-volum, și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului, iar genericul acestuia, medicamentul cu DC Lapatinib STADA 250 mg comprimate filmate îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României. ANMDMR prin Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate inițiază procedura de evaluare conform Tabelului nr. 9 din Ordinul 861/2014 actualizat.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, prețul cu amănuntul maximal cu TVA pentru medicamentul Tyverb este 7.791,16 lei aferent unui flacon din PEID cu sistem de închidere securizat x 140 compr. film.

Conform RCP Tyverb, pentru **schema de administrare a asocierii Tyverb cu inhibitor de aromatază**, doza recomandată de Tyverb este 1500 mg (de exemplu șase comprimate) o dată pe zi, continuu.

Costul terapiei anuale cu Tyverb, conform schemei de administrare a asocierii Tyverb cu inhibitor de aromatază (fără a se lua în considerare costul terapiei cu inhibitor de aromatază) este **121.876,00 lei** (6 X 365 X 7.791,16 lei/140).

Costul terapiei anuale cu Lapatinib Stada, conform schemei de administrare a asocierii Lapatinib Stada cu inhibitor de aromatază (fără a se lua în considerare costul terapiei cu inhibitor de aromatază) este **75.119,03 lei** (6 X 365 X 4.802,13 lei/140).

Impactul bugetar adus de medicamentul generic cu DCI Lapatinibum este -38,36%.

Schema de administrare a asocierii lapatinib cu capecitabină

Impactul bugetar adus de medicamentul generic cu DCI **Lapatinibum** este **negativ**.

6. PUNCTAJ

Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinesc/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Estimarea impactului bugetar	
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat*	70
TOTAL	100

*70 de puncte au fost obținute în urma evaluării medicamentului cu DCI Lapatinibum pentru indicația următoare:

„Tyverb este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces în asocierie cu un inhibitor de aromatază la femeile cu boală metastatică cu receptori hormonalni prezenți, aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent.,,

https://www.anm.ro/_/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/3109%20%20Lapatinib_linia%201_Tyverb.pdf –

link raport SETS

Decizie Președinte ANMDMR: 336/20.04.2015

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI **Lapatinibum** având indicația: „*tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces:*

- *în asociere cu un inhibitor de aromatază la femeile cu boală metastatică cu receptori hormoni prezenți, aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent,*

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, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, 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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm eliminarea adnotării cu semnul „Q” pentru medicamentul cu DCI Lapatinibum inclus în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, în cadrul Sublistei C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.

Referințe bibliografice:

- 1.RCP Tyverb
- 2.RCP Lapatinib Stada
- 3.O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
- 4.H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
- 5.O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
- 6.Raport SETS, https://www.anm.ro/_/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/3109%20%20Lapatinib_linia%201_Tyverb.pdf

Raport finalizat în 3 iulie 2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu