MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENVATINIBUM

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

Data depunerii dosarului	**11.06.2026**
Numărul dosarului	**41977**

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LENVATINIBUM

1.2. DC: LENVIMA 4 mg capsule

LENVIMA 10 mg capsule

1.3. Cod ATC: L01EX08

1.4. Data eliberării APP: 28 mai 2015

1.5. Deținătorul de APP: Eisai GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: DCI nouă

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

Forma farmaceutică	*capsulă*
Concentraţie	*4 mg; 10 mg*
Calea de administrare	*orală*
Mărimea ambalajului	*cutie cu 30 capsule (pentru fiecare concentrație)*

1.8. Preț aprobat conform O.M.S. nr. 5994/2024 actualizat la 11.09.2026

Medicament	*LENVIMA 4 mg capsule*	*LENVIMA 10 mg capsule*
Preţul cu amănuntul pe ambalaj	*5336,29 lei*	*6923,04*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	*117,87 lei*	*230,76 lei*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicaţie terapeutică :

Carcinomul endometrial (CE)

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

Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu LENVIMA 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.

Carcinomul endometrial (CE)

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

Pentru informații suplimentare privind dozarea, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru pembrolizumab.

Ajustările dozei și întreruperea tratamentului pentru CE

Pentru toxicitățile legate de administrarea lenvatinib, vezi Tabelul 4. Când se administrează LENVIMA în asociere cu pembrolizumab, se întrerupe, se reduce doza sau se oprește tratamentul cu LENVIMA, dacă este necesar(vezi Tabelul 1). Se oprește sau se întrerupe administrarea pembrolizumab conform instrucțiunilor din RCP pentru pembrolizumab. Nu se recomandă reducerea dozelor de pembrolizumab.

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

rezultatele anormale ale analizelor de laborator considerate a nu pune în pericol viața, caz în care acestea trebuie tratate ca reacții severe (de exemplu de grad 3).

Tabelul 2 Reacții adverse care necesită modificarea dozei de lenvatinib

Reacție adversă	Severitate	Acțiune	Reducerea dozei și reluarea administrării lenvatinib
Hipertensiune arterială	Grad 3 (în ciuda tratamentului antihipertensiv optim)	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0, 1 sau 2.
	Grad 4	Oprire	Nu se reia administrarea.
Proteinurie	≥ 2 g / 24 de ore	Întrerupere	Ameliorare până la mai puțin de 2 g/24 de ore.
Sindrom nefrotic	—	Oprire	Nu se reia administrarea.
Insuficiență sau afectare a funcției renale	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4*	Oprire	Nu se reia administrarea.
Disfuncție cardiacă	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4	Oprire	Nu se reia administrarea.
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) / Sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR)	Orice grad	Întrerupere	A se lua în considerare reluarea administrării în doză redusă, în caz de ameliorare la grad 0-1.
Hepatotoxicitate	Grad 3	Întrerupere	Ameliorare până la grad 0-1 sau la nivelul de la momentul inițial.
	Grad 4*	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 grad4 ale analizelor de laborator, considerate a nu pune viața în pericol, pot fi tratate ca reacții severe (de exemplu de grad 3).

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți cu hipertensiune arterială

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

Pacienți cu afectare a funcției hepatice

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

Pacienți cu afectare a funcției renale

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lenvatinibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și < 18 ani nu au fost stabilite. Lenvatinib nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 2 ani din cauza preocupărilor privind siguranța, identificate în studiile la animale.

Rasă

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

Mod de administrare

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

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

Dacă nu este administrată la momentul preparării, suspensia de levantinib poate fi păstrată într-un recipient acoperit și trebuie ținută la frigider la temperaturi între 2 ºC și 8 ºC, 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. Pentru utilizarea în asociere cu pembrolizumab, consultați RCP pentru pembrolizumab.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, compania Ewopharma România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENVIMA 4 mg capsule, LENVIMA 10 mg capsule, pentru indicația terapeutică: *„LENVIMA în asociere cu pembrolizumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom endometrial (CE) avansat sau recidivant care manifestă progresia bolii în timpul sau după un tratament anterior cu o terapie pe bază de platină, în orice context, și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie”,* în conformitate cu criteriile de evaluare prevăzute în Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare: “*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă”.*

Menționăm că medicamentul Lenvima a mai fost evaluat pentru indicația de la punctul 1.9 în conformitate cu criteriile de evaluare prevăzute în Tabelul nr. 4 “*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”* din O.M.S. nr. 861/2014, fiind emisă Decizia Președintelui ANMDMR nr. 280/19.03.2024, de includere condiționată în Listă. În cadrul acestei evaluări, comparatorul propus de solicitant și validat în cadrul procedurii de evaluare a fost reprezentat de DCI DOXORUBICINUM, respectiv DC DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml. La data prezentei evaluări, medicamentul DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml, având indicația terapeutică „*carcinom endometrial avansat sau recurent*”, îndeplinește în continuare condițiile prevăzute de O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, pentru a fi considerat comparator relevant, respectiv îndeplinește criteriile prevăzute în definiția comparatorului:

comparator *- un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul*

supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată.

În consecință, pentru indicația terapeutică solicitată spre evaluare există în continuare un medicament care îndeplinește definiția comparatorului relevant prevăzută de metodologia de evaluare.

Prin urmare, condiția privind inexistența unui comparator relevant în Listă, prevăzută în mod expres pentru aplicarea Tabelului 7, nu este îndeplinită.

De asemenea, datele prezentate în ghidurile terapeutice relevante nu susțin caracterizarea asocierii LENVATINIBUM + pembrolizumab drept singura alternativă terapeutică pentru întreaga populație definită prin indicația solicitată.

Ghidul Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) 2022 pentru tratamentul cancerului endometrial recurent/metastatic, prevede că nu există un standard de tratament pentru terapia de linia a doua, fiind disponibile mai multe opțiuni terapeutice:

- repetarea chimioterapiei pe bază de platină poate fi luată în considerare la paciente selectate, în special atunci când recidiva apare la mai mult de 6 luni de la ultima chimioterapie pe bază de platină;
- chimioterapie cu doxorubicina sau paclitaxel administrat săptămânal;
- monoterapia cu inhibitori ai punctelor de control imunitar poate fi luată în considerare după eșecul tratamentului pe bază de platină la pacientele cu cancer endometrial MSI-H/dMMR (ex.:dostarlimab);
- pembrolizumab în asociere cu lenvatinib, pentru pacientele cu boală avansată sau recidivată care au progresat în timpul sau după tratamentul pe bază de platină și care nu sunt candidate pentru chirurgie sau radioterapie cu intenție curativă.

Ghidul ESGO–ESTRO–ESP (European Society of Gynaecological Oncology, European Society for Radiotherapy and Oncology, European Society of Pathology) pentru managementul pacientelor cu carcinom endometrial - actualizat în anul 2025, precizează că, la pacientele cu boală recidivată care au primit chimioterapie pe bază de platină în prima linie, tratamentul de linia a doua trebuie ales în funcție de statusul MMR și de faptul dacă pacienta a primit sau nu un inhibitor al punctului de control imunitar în prima linie de tratament.

Pentru pacientele care nu au primit anterior imunoterapie:

- **Tumori dMMR:** este preferată monoterapia cu un inhibitor al punctului de control imunitar, precum dostarlimab sau pembrolizumab. Alternativ, asocierea pembrolizumab + lenvatinib poate fi luată în considerare și în acest grup.
- **Tumori non-dMMR:** se recomandă pembrolizumab + lenvatinib. Dacă asocierea pembrolizumab + lenvatinib nu este adecvată, ghidul precizează că nu există un standard de terapie sistemică, fiind disponibile următoarele opțiuni: reluarea terapiei pe bază de platină, doxorubicină, paclitaxel săptămânal sau terapie endocrină.

• Pentru pacientele cu tumori care prezintă supraexprimarea HER2, pot fi luate în considerare strategii terapeutice care țintesc HER2.

Pentru pacientele care au primit anterior imunoterapie:

• Pacientele care au primit inhibitori ai punctelor de control imunitar ca parte a tratamentului de primă linie ar trebui să fie luate în considerare pentru tratament sistemic cu o combinație pe bază de platină, doxorubicină, paclitaxel administrat săptămânal sau terapie endocrină.

• Pentru pacientele cu tumori care prezintă supraexprimarea HER2, pot fi luate în considerare strategii terapeutice care țintesc HER2.

Prin urmare, datele din ghidurile terapeutice relevante nu susțin caracterizarea asocierii LENVATINIBUM + pembrolizumab drept singura alternativă terapeutică pentru întreaga populație cuprinsă în indicația solicitată spre evaluare. Ghidurile evidențiază existența mai multor opțiuni terapeutice, alegerea tratamentului fiind individualizată în funcție de caracteristicile clinice și moleculare ale bolii, precum statusul MMR și administrarea anterioară a imunoterapiei.

În acest context, faptul că asocierea pembrolizumab + lenvatinib este recomandată sau preferată pentru anumite subgrupuri de paciente nu echivalează cu îndeplinirea condiției ca aceasta să reprezinte singura alternativă terapeutică pentru întreaga populație definită prin indicația terapeutică. Totodată, absența unui standard terapeutic unic pentru tratamentul de linia a doua nu poate fi interpretată ca inexistența alternativelor terapeutice, întrucât ghidurile identifică mai multe opțiuni de tratament, în funcție de caracteristicile individuale ale pacientelor.

Dintre opțiunile terapeutice menționate în ghidurile relevante, DCI DOXORUBICINUM este inclusă în Lista medicamentelor rambursate aprobată prin H.G. nr. 720/2008 și se acordă în cadrul Programului național de oncologie. Prin urmare, în sistemul de asigurări sociale de sănătate există o alternativă terapeutică rambursată pentru patologia analizată, respectiv DCI DOXORUBICINUM, care îndeplinește totodată condițiile pentru a fi considerată comparator relevant în sensul O.M.S. nr. 861/2014.

În concluzie, în cazul DCI LENVATINIBUM nu sunt îndeplinite condițiile necesare pentru încadrarea în Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014, întrucât:

- pentru indicația terapeutică evaluată există un **comparator relevant în Listă**, respectiv DCI DOXORUBICINUM, comparator identificat și validat în cadrul evaluării ANMDMR anterioare;
- din punct de vedere clinic, ghidurile terapeutice relevante identifică mai multe opțiuni terapeutice în funcție de caracteristicile clinice și moleculare ale bolii, astfel încât LENVATINIBUM în asociere cu pembrolizumab nu poate fi caracterizată drept singura alternativă terapeutică pentru întreaga populație definită prin indicația solicitată.

În consecinţă, în conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, pentru medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENVIMA 4 mg capsule, LENVIMA 10 mg capsule, având indicația:

„LENVIMA în asociere cu pembrolizumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom endometrial (CE) avansat sau recidivant care manifestă progresia bolii în timpul sau după un tratament anterior cu o terapie pe bază de platină, în orice context, și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie", nu sunt îndeplinite condițiile de aplicare a criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7, context în care nu este posibilă acordarea unui punctaj de includere 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.*

Referinţe bibliografice:

1. ESMO https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901207-8
2. ESGO https://guidelines.esgo.org/media/2025/09/ESGO-ESTRO-ESP-Guidelines-for-EC -LO-July-2025.pdf
3. RCP Lenvima, INN-lenvatinib
4. OMS nr. 861/2014

Raport finalizat în data de: 06.10.2026

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei