



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENVATINIBUM

INDICAȚIA: 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

26.10.2023

Numărul dosarului

33648

PUNCTAJ: 65



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 nou

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

Forma farmaceutică	<i>capsule</i>	<i>capsule</i>
Concentrația	4 mg	10 mg
Calea de administrare	Administrare orală	Administrare orală
Mărimea ambalajului	cutie x 30 capsule	cutie x 30 capsule

1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății AR nr. 17198/2023 și 17199/2023 :

Denumire Comercială	LENVIMA 4 mg capsule	LENVIMA 10 mg capsule
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	5 107,21 lei	6 625,39 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	170,24 lei	220,85 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

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 și 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 asocieră 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 asocieră cu pembrolizumab, se întrerupe, se reduce doza sau se oprește tratamentul cu LENVIMA, dacă este necesar. Se oprește sau se întrerupe administrarea pembrolizumab conform instrucțiunilor din RCP pentru pembrolizumab. Nu se recomandă reducerea dozelor de pembrolizumab.

Modificări ale dozei față de doza zilnică recomandată de lenvatinib la pacienții cu CE^a		
Doza de pornire în asocieră 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 grad 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).		



Grupe speciale de pacienți - CE

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

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

Rasă

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

Mod de administrare

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

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

Dacă nu este administrată la momentul preparării, suspensia de lenvatinib poate fi păstrată într-un recipient acoperit și trebuie ținută la frigider la temperaturi între 2°C și 8°C, timp de maximum 24 de ore. După scoaterea din frigider, suspensia trebuie agitată înainte de utilizare, timp de aproximativ 30 de secunde. Dacă nu se administrează în decurs de 24 de ore, suspensia trebuie aruncată.

PRECIZARE DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania S.C. EWOPHARMA ROMANIA S.R.L. a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENVIMA 4 mg capsule, DC LENVIMA 10 mg capsule, pentru 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*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat în data de 30 Martie 2022, a acordat **un beneficiu terapeutic important**, favorabil rambursării medicamentului cu DC LENVIMA (lenvatinib) pentru indicația: „*LENVIMA în asociere cu pembrolizumab este indicat în tratamentul pacientelor adulte 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 eligibile pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie*”.

Locul în strategia terapeutică:

Pentru pacientele aflate în stadii avansate sau recidivante, a căror boală progresează în timpul sau în urma chimioterapiei anterioare pe bază de săruri de platină, nu există niciun tratament/protocol standard. Opțiunile terapeutice sunt reprezentate de:

- chimioterapia duală pe bază de platină, preferabilă în cazul pacientelor cu un interval mai mare de 6 luni fără tratament cu platină;
- monochimioterapia cu doxorubicină, paclitaxel, oxaliplatin sau ifosfamidă. Nu există date suficiente de solide pentru a prioritiza monochimioterapia în situația progresiei bolii, după tratamentul cu chimioterapie pe bază de platină.

Locul medicamentului:

LENVIMA (lenvatinib) în asociere cu pembrolizumab (KEYTRUDA) este un tratament de linia a doua pentru pacientele adulte cu cancer endometrial avansat sau recidivant a căror boală progresează în timpul sau după un

tratament anterior cu săruri de platină, primit indiferent de stadiu și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie.

Populația țintă pentru tratamentul cu LENVIMA (lenvatinib) în asociere cu KEYTRUDA (pembrolizumab) în această extensie de indicație poate fi estimată la aproximativ 1632 de cazuri noi pe an.

Îmbunătățirea beneficiului efectiv (ASMR)

Comisia de Transparență consideră că LENVIMA (lenvatinib) în asociere cu KEYTRUDA (pembrolizumab) oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului (ASMR III) în comparație cu monochimioterapia cu doxorubicină sau paclitaxel în tratamentul de linia a doua al pacienților adulți cu cancer endometrial avansat sau recidivant, a căror boală progresează în timpul sau după un tratament anterior cu săruri de platină primite indiferent de stadiu și care nu sunt eligibili pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie.

2.2. NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 21 Iunie 2023 raportul de evaluare nr. TA904, pentru asocierea medicamentului Pembrolizumab cu Lenvatinib având indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, **Pembrolizumab în asociere cu Lenvatinib este recomandat, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, pentru tratarea cancerului endometrial avansat sau recurent la adulți:**

- a căror boală a progresat în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină și
- care nu pot beneficia de intervenții chirurgicale curative sau radioterapie.

Pembrolizumab cu lenvatinib este recomandat doar dacă companiile le furnizează conform aranjamentelor comerciale.

Argumentele Comisiei

Nu există un tratament standard pentru cancerul endometrial avansat sau recurent tratat anterior, dar în general, pacienții ar urma un tratament chimioterapic fără platină.

Dovezile dintr-un studiu clinic sugerează că pembrolizumab în asociere cu lenvatinib măresc timpul până când cancerul se agravează, dar și cât trăiesc oamenii, în comparație cu chimioterapia fără platină. Totuși, rezultatele sunt incerte, deoarece în studiu au fost utilizate tratamente care nu sunt disponibile în cadrul NHS după chimioterapia fără platină. Deci, este posibil ca rezultatele să nu se aplice practicii clinice din Marea Britanie.

Pembrolizumab împreună cu lenvatinib îndeplinește criteriile NICE pentru a fi considerat un tratament care prelungește viața la finalul ei.

Modelul economic prezintă o anumită incertitudine cu privire la cât timp persistă efectul tratamentului, după ce pacienții întrerup administrarea pembrolizumabului la doi ani. Totuși, estimările privind cost-eficacitatea se



încadrează într-un interval considerat acceptabil pentru un tratament destinat administrării în stadiile finale ale vieții. Prin urmare, se recomandă utilizarea asocierii pembrolizumab cu lenvatinib.

2.3. SMC

Conform raportului de evaluare nr. SMC2474 din data de 09 Septembrie 2022, medicamentul Pembrolizumab în asociere cu Lenvatinib, pentru indicația precizată la punctul 1.9, **este acceptat pentru utilizare, cu restricție, în cadrul NHS Scotland.**

Restricție SMC: tratamentul cu Pembrolizumab este supus unei reguli de oprire clinică la doi ani.

Pembrolizumab în asociere cu lenvatinib a evidențiat îmbunătățiri în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală, în comparație cu chimioterapia, la pacienții cu carcinom endometrial avansat sau recurent, care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după administrarea chimioterapiei pe bază de platină.

Acest aviz SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc rentabilitatea pembrolizumabului și a lenvatinibului și depinde de disponibilitatea continuă a acestora în cadrul NHS Scoția sau de prețuri de listă care sunt echivalente sau mai mici. Totodată, acest aviz ia în considerare opiniile exprimate în cadrul unei întâlniri de implicare a pacientului și a clinicianului (PACE).

2.4. IQWIG/G-BA

Conform deciziei G-BA din data de 07 Iulie 2022, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWIG, având numărul 1331 [A21-162], publicat în data de 19 Aprilie 2022, pentru medicamentul Lenvatinib (Lenvima), în indicația de la punctul 1.9, a fost identificată ca și comparator *terapia conform indicațiilor medicului*. Ca parte a terapiei conform indicațiilor medicului, sunt luate în considerare următoarele terapii:

- *terapia endocrină* cu următoarele ingrediente active acetat de medroxyprogesteronum, acetat de megestrol;
- *chimioterapia sistemică*, care poate fi și o repetare a terapiei care conține platină, cu cisplatină (monoterapie sau în asociere cu doxorubicină), doxorubicină (monoterapie sau în asociere cu cisplatină), paclitaxel (monoterapie), precum și carboplatina în asociere cu paclitaxel;
- *cea mai bună îngrijire de susținere* reprezentată de terapia care asigură cel mai bun tratament de susținere, optimizat individual pentru pacient, pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții.

În Decizia G-BA se menționează **un beneficiu adițional considerabil față de terapia de comparație**. Populația eligibilă pentru tratamentul cu Lenvatinib este estimată la cca. 1 130 – 5 070 de pacienți.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENVIMA 4 mg capsule, DC LENVIMA 10 mg capsule este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **12 țări**, state membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Cehia, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Suedia) și Marea Britanie.

4. GHIDURILE DE PRACTICĂ CLINICĂ ESMO PENTRU CANCERUL ENDOMETRIAL PRIVIND DIAGNOSTICUL, TRATAMENTUL ȘI MONITORIZAREA (2022)

Terapia sistemică

În cazul bolii recidivante, pentru care nu se poate interveni chirurgical și/sau cu radioterapie, abordarea standard rămâne chimioterapia sau terapia hormonală. Opțiunile de tratament pe bază de chimioterapie dincolo de terapiile de primă linie sunt limitate, fără a fi identificat un standard de îngrijire. Opțiunile paliative, cum ar fi taxanii și doxorubicina, demonstrează activitate moderată. Asemănător tratamentului cancerului ovarian, conceptul de „sensibilitate la platină și retratare cu platină” a fost investigat în mai multe studii retrospective în contextul cancerelor endometriale recurente. Aceste studii au arătat că retratarea cu chimioterapie pe bază de platină poate fi considerată o opțiune pentru unii pacienți, care prezintă recidivă, după mai mult de 6 luni de la ultima chimioterapie pe bază de platină.

Recomandări

- Pentru pacienții cu recidive locoregionale, ca urmare, doar a intervențiilor chirurgicale primare, terapia primară preferată ar trebui să fie radioterapia cu brahiterapie vaginală [IV, A].
- Ar putea fi luată în considerare adăugarea terapiei sistemice la radioterapia de salvare [IV, C].
- Pentru pacienții cu boală recurentă după radioterapie, intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare numai dacă se anticipează o citoreducție completă cu o morbiditate acceptabilă [IV, C].
- După intervenția chirurgicală ar putea fi luată în considerare terapia sistemică complementară [IV, C].
- Tratamentul standard de primă linie chimioterapic este carboplatina ASC (aria de sub curbă) 5-6 cu paclitaxel 175 mg/m² la fiecare 21 de zile timp de șase cicluri [I, A].
- Terapia hormonală ar putea fi considerată terapie sistemică de primă linie pentru pacienții cu carcinoame cu grad scăzut și histologie endometrioidă [III, A].
- Progestativele (acetat de medroxiprogesteron 200 mg și megestrol 160 mg) sunt agenții recomandați [II, A].
- Alte opțiuni pentru terapiile hormonale includ inhibitorii de aromatază tamoxifen și fulvestrant [III, C].

- Nu există un standard de îngrijire pentru chimioterapia de linia a doua. Doxorubicina și paclitaxelul administrat săptămânal sunt considerate cele mai active terapii [IV, C].
- Monoterapia cu inhibitorii punctului de control imunitar ar putea fi luată în considerare după eșecul terapiei cu platină la pacienții cu CE MSI-H/dMMR [III, B].
- Dostarlimab a fost aprobat recent atât de EMA cât și de FDA pentru această indicație [III, B; ESMO-MCBS v1.1: 3].
- Pembrolizumab este aprobat de FDA pentru tratamentul tumorilor solide TMB-H (tumour mutational burden-high - determinat cu testul FoundationOne CDx) care au progresat după terapia anterioară pentru CE [III, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; nu este aprobat de EMA].
- Pembrolizumab-lenvatinib este aprobat de EMA pentru CE la pacienții care au prezentat eșec anterior la un tratament chimioterapic pe bază de platină și care nu sunt candidați pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie. Aprobarea FDA este pentru pacienții cu CE ale căror tumori nu sunt dMMR/MSI-H [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 4].

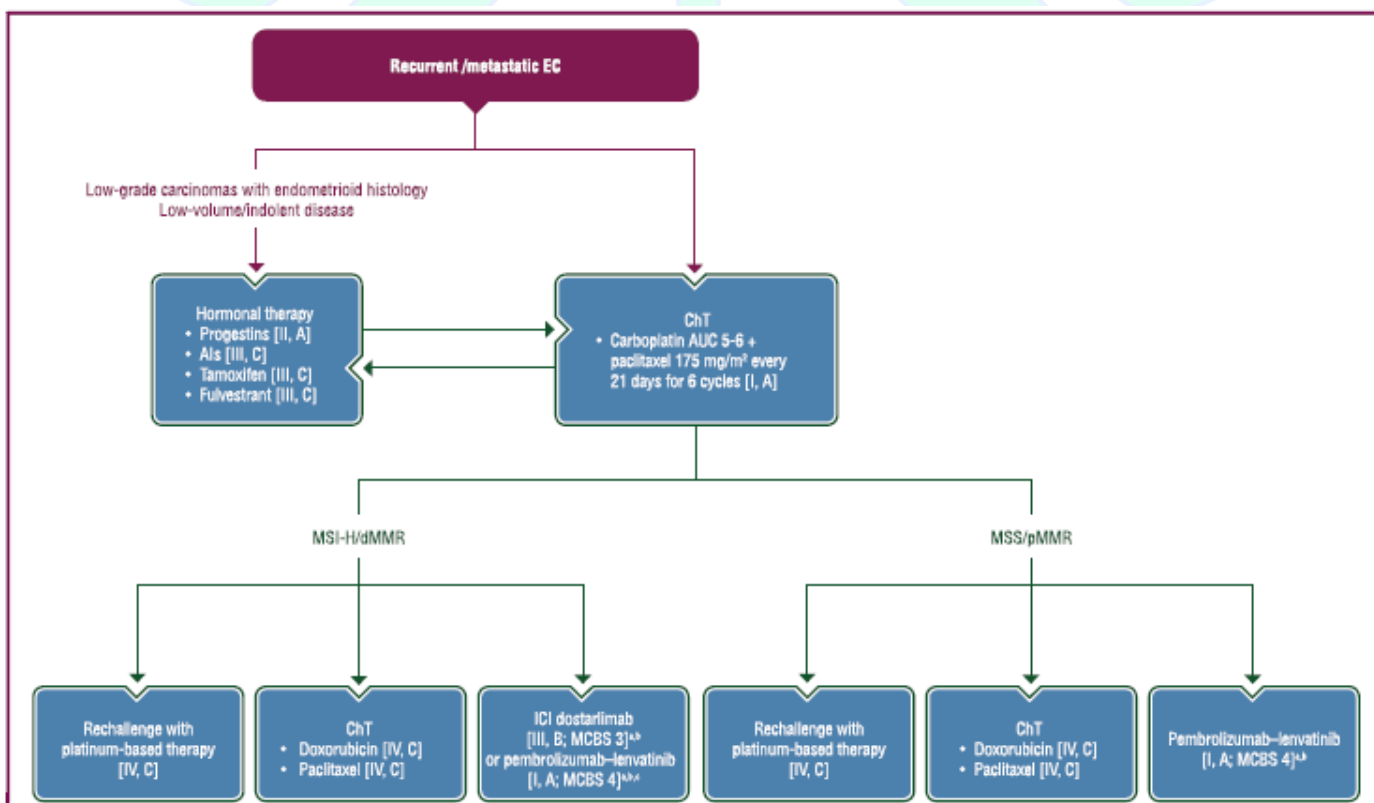


Figure 6. Metastatic EC.

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy.

AI, aromatase inhibitor; AUC, area under the curve; ChT, chemotherapy; dMMR, mismatch repair deficient; EC, endometrial cancer; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MSI-H, microsatellite instability-high; MSS, microsatellite stable; pMMR, mismatch repair proficient.

^aIn patients eligible for further treatment after failure of platinum-based therapy.

^bESMO-MCBS v1.1¹¹⁵ was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the European Medicines Agency or Food and Drug Administration (FDA). The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^cFDA approval is restricted to patients whose tumours are not MSI-H or dMMR.

5. COSTURILE TERAPIEI

Pentru calculul costului terapiei, solicitantul a propus ca și comparator medicamentul cu **DCI DOXORUBICINUM (DC DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml)**.

I. Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014, actualizat, Anexa nr. 1, art.1, litera c) :

"comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional 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 prețurilor 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 condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;"

- ❖ **Medicamentul cu DCI DOXORUBICINUM se regăsește în HG 720/2008 republicată, 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 :**

Poziția 28: Doxorubicinum

❖ **Indicațiile terapeutice autorizate**

DCI DOXORUBICINUM (DC DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml)	DCI LENVATINIBUM (DC LENVIMA)
<p><i>Doxorubicină Accord este indicat în următoarele neoplazii:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinom endometrial avansat sau recurent <p><i>Doxorubicină Accord este utilizată frecvent în scheme de chimioterapie combinată, cu alte medicamente citotoxice.</i></p>	<p><i>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.</i></p>



Prin urmare, medicamentul cu DCI DOXORUBICINUM (DC DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml) **corespunde definiției comparatorului din O.M.S. 861/2014**, deoarece este inclus în Listă, respectiv are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional cu medicamentul evaluat.

II. Calculul costului terapiei, conform OMS 861/2014, actualizat, Anexa nr.2, cap. I, lit. A, pct.23 :

”NOTĂ:

*1. **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 genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”*

- ❖ Întrucât, pe piață există atât medicamentul inovator, cât și genericele 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, respectiv medicamentul cu DC DOXORUBICINA ACCORD 2mg/ml (flac. 5 ml cu 10 mg doxorubicina)

1749	W65789001	DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	2 mg/ml	ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP. Z O.O.	DOXORUBICINUM	Cutie cu 1 flac. din sticlă incoloră a 5 ml conc. pt. sol. perf. conținând 10 mg doxorubicina	L01DB01	MG	generic	14,91	16,99	22,97
1750	W65789002	DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	2 mg/ml	ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP. Z O.O.	DOXORUBICINUM	Cutie cu 1 flac. din sticlă incoloră a 25 ml conc. pt. sol. perf. conținând 50 mg doxorubicina	L01DB01	MG	generic	58,22	65,21	82,45
1751	W65789003	DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	2 mg/ml	ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP. Z O.O.	DOXORUBICINUM	Cutie cu 1 flac. din sticlă incoloră a 100 ml conc. pt. sol. perf. conținând 200 mg doxorubicina	L01DB01	MG	generic	232,88	256,17	312,73
1752	W65789004	DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	2 mg/ml	ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP. Z O.O.	DOXORUBICINUM	Cutie cu 1 flac. din sticlă incoloră a 10 ml conc. pt. sol. perf. conținând 20 mg doxorubicina	L01DB01	MG	generic	27,99	31,91	41,74
1753	W65789005	DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	2 mg/ml	ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP. Z O.O.	DOXORUBICINUM	Cutie cu 1 flac. din sticlă incoloră a 50 ml conc. pt. sol. perf. conținând 100 mg doxorubicina	L01DB01	MG	generic	116,79	128,46	156,83

- ❖ Întrucât în RCP Lenvima se specifică administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA prezent în CANAMED la data evaluării

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
LENVATINIBUM	LENVIMA 4 MG	Cutie x 30 capsule	5 107,21	170,24
LENVATINIBUM	LENVIMA 10 MG	Cutie x 30 capsule	6 625,39	220,85
PEMBROLIZUMABUM	KEYTRUDA 25 MG/ML	1 flac. x 4 ml concentrat (100mg pembrolizumab)	12 836,13	12 836,13
DOXORUBICINUM	DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml	1 flac. a 5 ml conc. pt. sol. perf. conținând 10 mg doxorubicina	22,97	22,97

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

➤ **Calculul costului terapiei cu asocierea medicamentelor cu DCI Lenvatinibum (DC Lenvima) + DCI Pembrolizumabum (DC KEYTRUDA 25 mg/ml)**

Conform RCP: 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.

Costul terapiei cu LENVIMA 10 mg pentru 1 an calendaristic: 220,85 lei x 2 cps. x 365 zile = 161 220,50 lei

Costul terapiei cu KEYTRUDA pentru 1 an calendaristic:

- pentru schema la 3 săptămâni: 12 836,13 lei x 2 flac. x 18 cicluri = 462 100,68 lei

- pentru schema la 6 săptămâni: 12 836,13 lei x 4 flac. x 9 cicluri = 462 100,68 lei

Total Cost anual schemă terapeutică LENVIMA + KEYTRUDA = 161 220,50 + 462 100,68 = **623 321,18 lei**

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI Doxorubicinum (DC DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml)**

Conform RCP: Doza se calculează de obicei în funcție de suprafața corporală (mg/m^2). Pe această bază se recomandă o doză de 60-75 mg/m^2 la fiecare trei săptămâni în cazul în care doxorubicina este utilizată ca monoterapie.

În scopul evitării cardiomiopatiei se recomandă ca doza maximă cumulativă totală de 450-550 mg/m^2 să nu fie depășită (incluzând utilizarea altor medicamente înrudite cum este daunorubicina).

Astfel, pentru schema terapeutică de 75 mg/m^2 și o doză maximă cumulativă totală de 550 mg/m^2 se pot administra maxim 7 cicluri de tratament cu doxorubicină, iar pentru schema terapeutică de 60 mg/m^2 se pot administra maxim 9 cicluri de tratament.

Pentru o pacientă cu o greutate standard de 70 kg și o înălțime de 165 cm, având o suprafață corporală de 1,77 m^2 , schema terapeutică de 75 mg/m^2 necesită administrarea unei cantități de 132,75 mg doxorubicină, corespunzătoare a 14 flacoane de DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml (flacon de 5 ml, conținând 10 mg doxorubicină). În cazul schemei terapeutice de 60 mg/m^2 , este necesară administrarea unei cantități de 106,20 mg doxorubicină, corespunzătoare a 11 flacoane de DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml (flacon de 5 ml, conținând 10 mg doxorubicină).

Costul terapiei cu DOXORUBICINA ACCORD 2mg/ml pentru 1 an calendaristic:

- schema terapeutică de 60 mg/m^2 : 22,97 lei x 11 flac. x 9 cicluri = **2 274,03 lei**

- schema terapeutică de 75 mg/m^2 : 22,97 lei x 14 flac. x 7 cicluri = **2 251,06 lei**

Din compararea costurilor terapiei evaluate, față de comparator, se constată că medicamentul cu DCI Lenvatinibum generează mai mult de 3% costuri, într-un an calendaristic, per pacient.

6. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) 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
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
TOTAL	65

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENVIMA 4 mg capsule, DC LENVIMA 10 mg capsule, pentru indicația de la punctul 1.9, **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.



Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în *Listă*.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI LENVATINIBUM și DC LENVIMA 4 mg capsule, DC LENVIMA 10 mg capsule, pentru 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”.

Referințe bibliografice :

1. RCP LENVIMA (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240125161551/anx_161551_ro.pdf)
2. RCP DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml (https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_10647_28.02.18.pdf)
3. EPAR LENVIMA (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-003727-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
4. AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334582/fr/lenvima-lenvatinib-carcinome-endometrial)
5. NICE Guidance (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta904>)
6. SMC Advice (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-ec-full-smc2474/>)
7. AVIZ G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/776/>)
8. Ghidul ESMO 2022 (<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901207-8>)
9. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
10. H.G. Nr. 720/2008 republicată
11. O.M.S. 2408/2023, actualizat.

Raport finalizat la data de 05.03.2024

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu