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: LENALIDOMIDUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzie din cauza sindroamelor mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar -1, asociate cu o anomalie citogenetică prin deleția 5q izolată, când alte opțiuni terapeutice sunt insuficiente sau inadecvate

Data depunerii dosarului	**21.09.2021**
Numărul dosarului	**16156**

Neincludere in Lista

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: Lenalidomidum

1.2.1. DC: Lenalidomide Accord 10 mg capsule

1.2.2. DC: Lenalidomide Accord 15 mg capsule

1.2.3. DC: Lenalidomide Accord 25 mg capsule

1.3. Cod ATC: L04AX04

1.4. Data primei autorizări: 9 martie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Accord Healthcare S.L.U. Spania

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	**capsule**
Concentraţii	**10 mg, 15 mg, 25 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului pentru Lenalidomide Accord 10 mg capsule	**cutie cu blist. OPA/Al-PVC/Al x21 x1 caps.**
Mărimea ambalajului pentru Lenalidomide Accord 15 mg capsule	**cutie cu blist. OPA/Al-PVC/Al x21 x1 caps.**
Mărimea ambalajului pentru Lenalidomide Accord 25 mg capsule	**cutie cu blist. OPA/Al-PVC/Al x21 x1 caps.**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 28.11.2022

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Lenalidomide Accord 10 mg capsule	**9164,34 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomide Accord 10 mg capsule	**436,39 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Lenalidomide Accord 15 mg capsule	**10388,81 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomide Accord 15 mg capsule	**494,70 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Lenalidomide Accord 25 mg capsule	**11512,47 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomide Accord 25 mg capsule	**548,21 lei**

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

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Lenalidomide Accord

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lenalidomide Accord, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzie din cauza sindroamelor mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar -1, asociate cu o anomalie citogenetică prin deleția 5q izolată, când alte opțiuni terapeutice sunt insuficiente sau inadecvate.	Doza inițială recomandată este de 10 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.	Nu este menționată durata medie a tratmentului.

Alte informații din RCP Lenalidomide Accord sunt prezentate în cele ce urmează:

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă NAN < 0,5 x 10^9 /l și/sau numărul de trombocite < 25 x 10^9 /l.

Etapele reducerii dozelor

Doza inițială	10 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 21, la intervale de 28 zile
Nivel de dozaj -1	5,0 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 28, la intervale de 28 zile
Nivel de dozaj -2	2,5 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 28, la intervale de 28 zile
Nivel de dozaj -3	2,5 la fiecare două zile, în zilele 1 până la 28, la intervale de 28 zile

- ***Trombocitopenie***

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade până la valori < 25 x 109 /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 25 x 10^9 /l - < 50 x 109 /l în cel puțin 2 ocazii timp de ≥ 7 zile sau când numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10^9 /l în orice moment	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, - 2 sau -3)

- ***Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie***

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori < 0,5 x 10^9 /l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9 /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, - 2 sau -3)

Întreruperea administrării lenalidomidei

Pacienții care nu prezintă cel puțin un răspuns eritroid minor în decurs de 4 luni de la începerea tratamentului, demonstrat printr-o reducere cu cel puțin 50% a necesarului de transfuzii sau, în cazul în care nu s-au efectuat transfuzii, o creștere de 1 g/dl a valorilor hemoglobinei, trebuie să întrerupă tratamentul cu lenalidomidă.

Precizăm că în cererea depusă de către reprezentantul din România al DAPP Accord Healthcare S.L.U. Spania pentru medicamentul Lenalidomide Accord sunt menționate concentrațiile de 15 mg și de 25 mg ale medicamentului lenalidomidă și prin urmare acestea au fost menționate la punctul 1.

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

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în tabelul nr. 4[1] din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul Lenalidomide Accord.

Amintim că medicamentul cu DCI Lenalidomidum este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 03.11.2022 fiind inclus în P3: Programul naţional de oncologie din cadrul SECŢIUNII C2 *,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc,,* parte a SUBLISTEI C *,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,,*.

Medicamentul cu DCI Lenalidomidum are alocat simbolul ,,**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii.

În acest context, precizăm care este protocolul terapeutic aprobat pentru DCI Lenalidomidum, conform O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2022 actualizat, cu ultima completare din data de 04.11.2022.

,, ,,Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- *Mielomul multiplu (MM)*

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- *Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.*
- *Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.*
- ***Lenalidomida ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreţinere al pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem***
- *Indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.*

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- *Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*
- *Femei gravide*

• *Femei aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazului în care sunt îndeplinite toate condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii*

• *Pacienţi incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare*

IV. TRATAMENT

Consideraţii generale, pentru toate indicaţiile descrise mai jos:

• *Regimul de dozaj va fi modificat în funcţie de datele clinice şi de laborator*

• *Ajustările de doze, în timpul tratamentului şi la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru gestionarea trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4, neutropeniei sau a altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate tratamentului cu lenalidomidă.*

• *În cazul apariţiei neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creştere pentru tratarea pacienţilor.*

• *Dacă au trecut mai puţin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul poate lua doza respectivă.*

• *Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă şi va lua doza următoare a doua zi, la ora obişnuită.*

A. Tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.

A.1 Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienţii care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă NAN < 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 50 x 10^9/l.

Doza recomandată

Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienţii pot continua tratamentul cu lenalidomidă şi dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranţei.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă[a])	*Dexametazonă[a])*
Doza iniţială	*25 mg*	*40 mg*
Nivel de dozaj -1	*20 mg*	*20 mg*
Nivel de dozaj -2	*15 mg*	*12 mg*
Nivel de dozaj -3	*10 mg*	*8 mg*
Nivel de dozaj -4	*5 mg*	*4 mg*

Nivel de dozaj -5	*2,5 mg*	*Nu este cazul*

[a]) Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	*Acţiune terapeutică recomandată*
Scade la valori < 25 x 10^9/l	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului[a])*
Revine la valori ≥ 50 x 10^9/l	*Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor*

[a]) În cazul apariţiei toxicităţii de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puţin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Când NAN	*Acţiune terapeutică recomandată*
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10^9/l *Revine la valori ≥ 1 x 10^9/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată*	*1. Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *2. Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi*
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	*Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x 10^9/l *Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.*

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

În cazul toxicităţii hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza iniţială) după ameliorarea funcţiei măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puţin 2 cicluri consecutive: NAN ≥ 1,5 x 10^9/l, cu un număr de trombocite ≥ 100 x 10^9/l la începutul unui nou ciclu).

A.2 Lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă urmat de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienţi neeligibili pentru transplant

Tratament iniţial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă nu trebuie iniţiată dacă NAN este < 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite este < 50 x 10^9/l.

Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 zile în asociere cu bortezomib şi dexametazonă.

Bortezomib trebuie administrat prin injecţie subcutanată (1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Pentru informaţii suplimentare cu privire la doză, schema de administrare şi ajustările dozei pentru medicamentele administrate concomitent cu lenalidomida, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Se recomandă până la opt cicluri de tratament de 21 zile (24 săptămâni de tratament iniţial).

Continuarea tratamentului: Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii

Se va continua administrarea de lenalidomidă 25 mg pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 zile, în asociere cu dexametazonă.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă[a])
Doza iniţială	*25 mg*
Nivel de dozaj -1	*20 mg*
Nivel de dozaj -2	*15 mg*
Nivel de dozaj -3	*10 mg*
Nivel de dozaj -4	*5 mg*
Nivel de dozaj -5	*2,5 mg*

[a]) Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent

Trombocitopenie

Atunci când numărul de trombocite	*Curs recomandat de acţiune*
Scade la < 30 x 10^9/l	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*
Revine la ≥ 50 x 10^9/l	*Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*
Pentru fiecare scădere ulterioară sub 30 x 10^9/l	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*
Revine la ≥ 50 x 10^9/l	*Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi*

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Atunci când NAN	*Curs recomandat de acţiune[a])*
Scade prima dată la < 0,5 x 10^9/l	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*
Revine la ≥ 1 x 10^9/l atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	*Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la doza iniţială*
Revine la ≥ 0,5 x 10^9/l atunci când se observă alte toxicităţi hematologice dependente de doză, în afară de neutropenie	*Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*
Pentru fiecare scădere ulterioară sub < 0,5 x 10^9/l	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*
Revine la ≥ 0,5 x 10^9/l	*Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.*

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

A.3 Lenalidomidă în asociere cu melfalan şi prednison, urmată de întreţinere cu lenalidomidă, la pacienţii care nu sunt eligibili pentru transplant

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 75 x 10^9/L.

Doza recomandată

Doza iniţială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

***Pacienţii care finalizează 9 cicluri** sau care nu pot finaliza tratamentul asociat din cauza intoleranţei vor fi trataţi cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe care orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.*

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă	*Melfalan*	*Prednison*
Doza iniţială	*10 mg[a])*	*0,18 mg/kg*	*2 mg/kg*
Nivel de dozaj -1	*7,5 mg*	*0,14 mg/kg*	*1 mg/kg*
Nivel de dozaj -2	*5 mg*	*0,10 mg/kg*	*0,5 mg/kg*
Nivel de dozaj -3	*2,5 mg*	*Nu este cazul*	*0,25 mg/kg*

[a]) Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) şi se va menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	*Acţiune terapeutică recomandată*
Scade pentru prima dată la valori < 25 x 10^9/l *Revine la valori ≥ 25 x 10^9/l*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă şi melfalan, la nivelul de dozaj -1*
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 30 x 10^9/l *Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi.*

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Când NAN	*Acţiune terapeutică recomandată*
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10^9/l[a]) *Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi*
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	*Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*

Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x 10^9/l	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l	*Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.*

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

B. Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă NAN < 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 75 x 10^9/l sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite < 30 x 10^9/l.

Doza recomandată

Doza iniţială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 şi 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament şi, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenţie doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecţiunea şi starea bolii pacientului.

- *Etapele reducerii dozelor*

Doza iniţială	*25 mg*
Nivel de dozaj -1	*15 mg*
Nivel de dozaj -2	*10 mg*
Nivel de dozaj -3	*5 mg*

- *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	*Acţiune terapeutică recomandată*
Scade pentru prima dată până la valori < 30 x 10^9/l *Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1*
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub 30 x 10^9/l *Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.*

- *Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie*

Când NAN	*Acţiune terapeutică recomandată*

Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10^9/l	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă*
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	*Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi*
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	*Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x 10^9/l *Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.*

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei

Combinaţia lenalidomidă şi dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior şi în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.

C. Lenalidomidă, ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreţinere al pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem

Întreţinerea cu lenalidomidă la pacienţii care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem (TACS) Întreţinerea cu lenalidomidă trebuie iniţiată după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienţii fără semne de progresie. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este < 1,0 x 10^9/l, şi/sau numărul de trombocite este < 75 x 10^9/l. Doza recomandată Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 10 mg, o dată pe zi, pe cale orală, administrată continuu (în zilele 1 - 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile), până la progresia bolii sau apariţia intoleranţei. După 3 cicluri de întreţinere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

- *Etapele reducerii dozelor*

	Doza iniţială (10 mg)	*În cazul creşterii dozei (15 mg)[a])*
Nivel de dozaj -1	*5 mg*	*10 mg*
Nivel de dozaj -2	*5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile) 5 mg*	*5 mg*
Nivel de dozaj -3	*Nu este cazul*	*5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile)*
	Nu administraţi doze sub 5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile)	

[a]) După 3 cicluri de întreţinere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată

- *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	*Acţiune terapeutică recomandată*

Scade la valori < 30 x 10^9/l *Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*
Pentru fiecare scădere ulterioară sub 30 x 10^9/l *Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi*

- *Neutropenie*

Când numărul de neutrofile	*Acţiune terapeutică recomandată*
Scade la valori < 0,5 x 10^9/l *Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi*
Pentru fiecare scădere ulterioara sub < 0,5 x 10^9 *Revine la valori ≥0,5 x 10^9/l*	*Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă* *Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi*

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

D. La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente (combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate, înainte de iniţierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător)

V. PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:

Se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu lenalidomida.

Pacienţi cu insuficienţă renală

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienţii cu grade mai pronunţate de insuficienţă renală pot avea o toleranţă redusă la tratament.

Alegerea dozei trebuie făcută cu prudenţă şi se recomandă monitorizarea funcţiei renale.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi mielom multiplu

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul iniţierii terapiei şi pe parcursul tratamentului, în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală moderată sau severă sau cu insuficienţă renală în stadiu final.

Nu există experienţă cu studii de fază III privind insuficienţa renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

Funcţia renală (Clcr)	***Ajustarea dozei***
Insuficienţă renală moderată *(30 ≤ Clcr < 50 ml/minut)*	*10 mg, o dată pe zi[1])*
Insuficienţă renală severă	*7,5 mg o dată pe zi[2])*

(Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	*15 mg, la fiecare două zile*
Insuficienţă renală în stadiu final (IRSF) *(Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)*	*5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.*

[1]) Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

[2]) În ţările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

Atenţionări privind sarcina

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanţă activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformaţii congenitale grave, cu risc vital. La maimuţe lenalidomida a indus malformaţii similare celor descrise pentru talidomidă Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariţia unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condiţiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepţia cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care îndeplineşte cel puţin unul dintre următoarele criterii:

- *vârsta peste 50 ani şi amenoree instalată în mod natural de peste 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)*
- *insuficienţă ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog*
- *salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente*
- *genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.*

Recomandări

Lenalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:

- *pacienta înţelege riscul teratogen prevăzut pentru făt*
- *pacienta înţelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puţin 4 săptămâni înaintea iniţierii tratamentului, pe toată durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului*
- *pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree*
- *pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace*

• pacienta este informată şi înţelege posibilele consecinţele ale unei sarcini, precum şi necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă

• pacienta înţelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obţinerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

• pacienta înţelege necesitatea de a efectua teste de sarcină şi acceptă efectuarea acestora la fiecare 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată

• pacienta confirmă că înţelege riscurile şi precauţiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

Pentru pacienţii de sex masculin *cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantităţi extrem de mici în cursul tratamentului şi este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanţei la subiecţii sănătoşi. Ca măsură de precauţie, şi luând în considerare categoriile speciale de pacienţi cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficienţă renală, toţi pacienţii de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:*

• să înţeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă

• să înţeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă şi care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului şi timp de cel puţin 7 zile după întreruperea administrării dozelor şi/sau oprirea tratamentului.

• să înţeleagă faptul că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament lenalidomidă, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia lenalidomidă, pacientul trebuie să îşi informeze imediat medicul curant şi să îşi trimită partenera la un medic specializat sau cu experienţă în teratologie, pentru evaluare şi recomandări.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă*, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure:*

• pacienta îndeplineşte condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înţelegere

• pacienta a luat cunoştinţă de condiţiile menţionate mai sus.

Contracepţie

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puţin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepţia cazului în care pacienta se angajează să menţină o abstinenţă totală şi continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează

o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind iniţierea contracepţiei.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- *implantul*
- *dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)*
- *acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard*
- *sterilizarea tubară*
- *rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative*
- *anticoncepţionale care inhibă ovulaţia care conţin numai progesteron (desogestrel)*

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat, şi, în mai mică măsură, pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente.

Dacă o pacientă utilizează în mod obişnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menţine timp de 4 - 6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.

Implanturile şi dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită riscului potenţial de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a unor pierderi de sânge semnificative la menstruaţie, care pot determina complicaţii la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puţin 25 mUI/ml, aşa cum este descris în continuare. Această cerinţă include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abstinenţă totală şi continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripţiei medicale şi eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeaşi zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripţiei medicale.

Înaintea iniţierii tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultaţiei medicale în care se prescrie lenalidomida sau într-un interval de 3 zile înaintea consultaţiei, în condiţiile în care pacienta a utilizat o metodă

contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul iniţierii tratamentului cu lenalidomidă.

Monitorizarea pacientelor şi încheierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puţin 4 săptămâni, inclusiv după cel puţin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultaţiei medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultaţii.

Precauţii suplimentare

Pacienţii trebuie instruiţi să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârşitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienţii nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG)

Subcategorie de răspuns	*Criterii de răspuns*
CR molecular	*CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}*
CR imunofenotipic	*CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux & multiparametric (cu > 4 culori)*
CR strict (sCR)	*CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori*
CR	*Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi < 5% PC în MO*
VGPR	*Proteina IM decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus Proteina M urinară < 100 mg/24 ore*
PR	*Reducerea proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost > 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente*

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

VII. PRESCRIPTORI

Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog,,.

Menționăm că medicamentul cu DC Lenalidomide Accord este încadrat ca medicament generic.

Având în vedere aspectele prezentate mai sus, precum și mențiunea de la Art. 6 din Anexa Nr. 1 ,,CRITERIILE DE EVALUARE,, din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv:

,,Art. 6 - Criteriile de evaluare prevăzute în tabelul nr. 4[1] se aplică pentru următoarele situaţii:

a) generice care nu au DCI compensate în Listă;

b) biosimilare care nu au DCI compensate în Listă.,,

DETM consideră că nu pot fi abordate criteriile din tabelul nr. 4[1] din OMS nr. 861/2014 actualizat pentru a evalua DCI Lenalidomidum cu indicația ,,*Lenalidomide Accord, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzie din cauza sindroamelor mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar -1, asociate cu o anomalie citogenetică prin deleția 5q izolată, când alte opțiuni terapeutice sunt insuficiente sau inadecvate..,,,* întrucât reiterăm că DCI Lenalidomidum este inclus în Listă.

Precizăm totodată că acest DCI era inclus în Listă și la data depunerii dosarului de către reprezentantul din România a DAPP Accord Healthcare S.L.U. Spania, respectiv la data de 21.09.2021.

3. DEMERSURILE DETM

Pentru a nu fi îngrădit accesul pacienților români la această terapie, DETM a inițiat demersurile necesare pentru a finaliza dosarul medicamentului Lenalidomide Accord prin aplicarea altor criterii de evaluare prevăzute în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat. În acest context, amintim că au fost transmise către reprezentantul DAPP din România pentru medicamentul Lenalidomide Accord solicitări de completare a dosarului. Până la data de 12.12.2022 nu a fost înregistrat la ANMDMR niciun răspuns din partea companiei.

4. PUNCTAJ

Întrucât criteriile de evaluare pentru care a optat compania în cazul medicamentului cu DCI Lenalidomidum și DC Lenalidomide Accord nu pot aplicate, conform prevederilor legislative și având în vedere faptul că orice evaluare a DETM trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANMDMR cu privire la rambursarea medicamentului evaluat, a fost acordat punctajul de zero puncte.

5. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI LENALIDOMIDUM** având indicația ,,*Lenalidomide Accord, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzie din cauza sindroamelor mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar -1, asociate cu o anomalie citogenetică prin deleția 5q izolată, când alte opțiuni terapeutice sunt insuficiente sau inadecvate..,,* **nu întrunește punctajul de includere în *Lista* *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate***.

Raport finalizat la data de 12.12.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU