



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: POMALIDOMIDUM**

**INDICAȚIE: în asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusive lenalidomidă**

<b>Data depunerii dosarului</b>	<b>30.09.2021</b>
<b>Numărul dosarului</b>	<b>16727</b>

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Pomalidomidum  
1.2. DC: Imnovid 4 mg capsule  
1.3. Cod ATC: L04AX06  
1.4. Data eliberării APP: 05.08.2013  
1.5. Deținătorul de APP: Celgene Europe B.V. - Olanda reprezentată prin Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL  
1.6. Tip DCI: orfană  
1.6. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Capsule
Concentrația	4 mg
Calea de administrare	Pentru administrare orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC/PCTFE x 21 caps. (4 ani)

- 1.7. Preț conform Canamed, modificat și completat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	40.054,33 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	1.907,34 lei

- 1.8. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Pomalidomida <sup>(1)</sup>

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Imnovid este indicat, în asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.	Doza inițială recomandată de Imnovid este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în Zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu repetat de tratament de 21 zile.	Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

- Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă.

Pentru informații privind bortezomib administrat în asociere cu Imnovid, consultați versiunea actuală a RCP respectiv.

Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, doza inițială de dexametazonă este de:

- Pentru ciclurile 1 până la 8: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecărui ciclu de 21 de zile
- Pentru ciclurile 9 și ulterior: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 8 și 9 ale fiecărui ciclu de 21 de zile.
- Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă



Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă.

Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, doza inițială de dexametazonă este de:

- 20 mg o dată pe zi în ziua 1, 8, 15 și 22 a fiecărui ciclu de 28 zile.

#### **Insuficiență hepatică**

Pacienții cu bilirubinemie totală > 1,5 x LSVN (limita superioară a valorilor normale) au fost excluși din studiile clinice. Insuficiența hepatică are un efect modest asupra farmacocineticii pomalidomidei. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de pomalidomidă pentru pacienții cu insuficiență hepatică definită conform criteriilor Child-Pugh. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați cu atenție în vederea reacțiilor adverse, iar reducerea dozei sau întreruperea administrării pomalidomidei trebuie utilizate după cum este necesar.

#### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei de pomalidomidă la pacienții cu insuficiență renală. În zilele în care se efectuează ședințe de hemodializă, pacienții trebuie să își administreze doza de pomalidomidă după efectuarea hemodializei.

#### **Copii și adolescenți**

În afara indicațiilor pentru care este aprobată, pomalidomida a fost studiată la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani cu tumori cerebrale recurente sau progresive, însă rezultatele studiilor nu au permis să se concluzioneze că beneficiile unei astfel de administrări ar depăși riscurile. Pomalidomida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani în indicația de mielom multiplu.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Pomalidomida este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 139, notat cu semnul „\*\*1”, pentru care tratamentul se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 213, cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM**

#### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- **MIELOMUL MULTIPLU (MM)**

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE**

• În asociere cu dexametazona, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat **cel puțin două scheme** de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

#### **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare

#### **IV. TRATAMENT**

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul



mielomului multiplu; schema de tratament va fi menținută sau modificată, în funcție de datele clinice și de laborator.

*Mod de administrare:*

- se administrează oral, la aceeași oră în fiecare zi.
- capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate; capsulele trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă, cu sau fără alimente
- dacă pacientul uită să administreze o doză de pomalidomidă într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare; doza nu trebuie ajustată pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare
- se recomandă apăsarea pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul de deformare sau rupere a capsulei.

*Doza recomandată:*

- pomalidomida: doza inițială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile.
- dexametazona: doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

*Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă*

Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie  $\geq 1 \times 10^9/l$  și numărul de trombocite trebuie să fie  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 1, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 2 de mai jos:

**Tabelul 1.** Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie*)	
NAN**) $< 0,5 \times 10^9/l$ sau neutropenie febrilă (febră $> 38,5^\circ C$ și NAN $< 1 \times 10^9/l$ )	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***).
NAN revine la $\geq 1 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară $< 0,5 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
NAN revine la $\geq 1 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Trombocitopenie	
Număr de trombocite $< 25 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***).
Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o



	treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Erupecie cutanată tranzitorie	
Erupecie cutanată tranzitorie = gradul 2-3	se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă.
Erupecie cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariția veziculelor (inclusiv angioedem, erupecie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)).	se va înceta definitiv tratamentul
Altele	
Alte reacții adverse mediate ≥ gradul 3 legate de pomalidomidă	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacția adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la ≤ gradul 2 înaintea reluării dozelor).
<p>*) În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere.</p> <p>***) NAN - Număr absolut de neutrofile,</p> <p>****) HLG - Hemograma completă</p>	

**Tabelul 2. Reducerea dozei de pomalidomidă**

Nivel de doză	Doză de pomalidomidă pe cale orală
Doză inițială	4 mg
Nivel de doză -1	3 mg
Nivel de doză -2	2 mg
Nivel de doză -3	1 mg

*Dacă reacțiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.*



În cazul în care nu este disponibilă în România decât forma farmaceutică Pomalidomida 4 mg, în cazul în care apar reacții adverse care nu pot fi gestionate de către medicul specialist se recomandă întreruperea temporară a tratamentului.

**Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă**

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 3.

**Tabelul 3.** Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1-2	se menține doza și se tratează cu blocați ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie ≥ gradul 3	se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate; se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent și se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem ≥ gradul 3	se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziției ≥ gradul 2	se întrerupe doza până la dispariția simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară ≥ gradul 2	se întrerupe doza până la slăbiciune musculară ≤ gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie ≥ gradul 3	se scade doza cu un nivel de dozaj; se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesități.
Pancreatită acută	se oprește dexametazona din cadrul regimului terapeutic.
Alte reacții adverse legate de dexametazonă ≥ gradul 3	se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la ≤ gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

**Tabelul 4.** Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani	> 75 ani
	zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile	zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile
Doză inițială	40 mg	20 mg
Nivel de doză -1	20 mg	12 mg



Nivel de doză -2	10 mg	8 mg
------------------	-------	------

*Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârsta  $\leq 75$  ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta  $> 75$  ani.*

*Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).*

## **V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII**

### **A. Teratogenicitate**

#### **a. Pentru pacienții de sex feminin:**

- Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.

- Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția 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 (trebuie îndeplinit cel puțin unul dintre criterii):

- vârsta  $> 50$  ani și amenoree instalată în mod natural de  $> 1$  an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)

- insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog

- salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente

- genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină

- Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt

- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului

- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficiente, chiar dacă prezintă amenoree

- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficiente

- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințele ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă

- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în



urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

- *pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată*

- *pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.*

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

- *pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere*

- *pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.*

*b. Pentru pacienții de sex masculin*

- *datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.*

- *toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:*

- *pacientul înțelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.*

- *pacientul înțelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficiente pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării și timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei și/sau oprirea tratamentului; sunt incluși și pacienții de sex masculin vasectomizați, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conține pomalidomidă chiar și în absența spermatozoidelor.*

- *pacientul înțelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, trebuie să își informeze imediat medicul curant, iar partenerii sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.*

*c. Contracepție*

- *Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abținere totală și continuă, confirmată lunar.*

- *Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.*





- Metode contraceptive adecvate:

- implantul
- dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel
- 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

- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

- Atenționări:

• pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează pomalidomidă și dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficiente enumerate mai sus; riscul tromboemboliei venoase se menține timp de 4 - 6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat.

• eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.

• implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate; trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

• introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

d. Teste de sarcină

- femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mIU/ml

- în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi

- la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

• Înaintea inițierii tratamentului

- testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înaintea consultației, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni.



- testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu pomalidomidă.

- Monitorizarea pacientelor și oprirea tratamentului

- testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puțin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată.

- testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultații.

e. Precauții suplimentare

- pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.

- pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) și timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.

- prescripția la femeile aflate la vârsta fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripția pentru toți ceilalți pacienți poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

B. Alăptarea.

- din cauza reacțiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

C. Evenimente hematologice (neutropenie/anemie/trombocitopenie):

- hemograma completă trebuie efectuată la momentul inițial, săptămânal în primele 8 săptămâni și apoi lunar.

- poate fi necesară modificarea dozei

- poate fi necesară administrarea substituției cu produse de sânge și/sau factori de creștere.

D. Evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic și accident vascular cerebral):

- evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți ai pacientului

- pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie - incluzând tromboză precedentă - trebuie monitorizați strict

- scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (ex: fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie)

- se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepția cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentari.

- medicamentele eritropietice, ca și medicamentele care pot crește riscul de evenimente tromboembolice,



trebuie utilizate cu precauție.

*E. Tumori primare suplimentare (ex: cancerul cutanat nemelanomatos)*

- evaluarea atentă a pacienților înainte și în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare și începerea tratamentului conform indicațiilor.

*F. Reacții alergice și reacții cutanate severe*

- la utilizarea pomalidomidei au fost raportate angioedem și reacții cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroză epidermică toxică (TEN) sau reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)

- administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS și nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacții.

- în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.

- pacienților cu antecedente de erupții cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă

*G. Reactivarea hepatitei B*

- trebuie stabilit statutul viral al hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu pomalidomidă.

- pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.

- trebuie procedat cu prudență la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv pacienții care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

*H. Insuficiența renală*

- la pacienții aflați în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează ședințe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.

*I. Disfuncție cardiacă*

- s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar și fibrilație atrială, în principal la pacienți cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.

- precauție adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

*J. Boală pulmonară interstițială (BPI)*

- evaluare precaută a pacienților cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI.



- tratamentul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome și, în cazul confirmării BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat.

- administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor și riscurilor.

#### K. Neuropatie periferică

- la pacienții cu neuropatie periferică manifestă  $\geq$  gradul 2 se impune precauție când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă

### VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional 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 Absența PC cu aberații 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 definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore.
	Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M.
	Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M,

	dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$ .
	Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.
PC = plasmocite; MO = măduva osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR= reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.	

## VII. PRESCRIPTORI:

*Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.*

### 2. Crearea adresabilității pentru pacienți

Mielomul multiplu prezintă o evoluție variabilă și heterogenitate clinică. Dintre factorii de prognostic care pot anticipa acest caracter heterogen din perspectiva supraviețuirii sunt enumerați: nivelurile serice ale 2-microglobulinei, albuminei, proteinei C reactive și lactat-dehidrogenazei.

În ceea ce privește tratamentul bolii recidivante și refractare, alegerea terapiei depinde de 7 parametri:

- vârsta,
- scorul de performanță,
- afecțiunile concomitente,
- tipul, eficacitatea și tolerabilitatea terapiei anterioare,
- numărul de linii terapeutice anterioare,
- opțiunile de tratament rămase disponibile,
- intervalul de timp scurs de la ultimul tratament.

Agentia Europeana a Medicamentului a aprobat:

- lenalidomida în monoterapie la pacienții adulți care au efectuat un transplant autolog de celule stem, în asocieră pentru pacienții adulți care nu sunt candidați la transplant și în asocieră cu dexametazona și
- bortezomib în monoterapie sau în asocieră cu doxorubicina pegilată. Totuși, bortezomib este utilizat mai ales în asocieră cu dexametazona în cazurile recidivate.
- Talidomida
- Carfilzomib
- Panobinostat
- Pomalidomidum
- Elotuzumab
- Ixazomib



- Daratumumab

Pomalidomida prezintă activitate antitumorală și antimielomatoasă directă, activități imunomodulatoare și inhibă suportul celulelor stromale de creștere a celulelor tumorale în mielomul multiplu. În mod specific, pomalidomida inhibă proliferarea și induce apoptoza celulelor tumorale hematopoietice. În plus, pomalidomida inhibă proliferarea liniilor celulare în mielomul multiplu rezistent la lenalidomida și are acțiuni sinergice cu dexametazona în inducerea apoptozei celulelor tumorale, atât în liniile celulare sensibile la lenalidomida cât și în cele rezistente la lenalidomida. Pomalidomida amplifică răspunsul imun mediat celular al limfocitelor T și al celulelor natural killer (NK) și inhibă producerea citokinelor proinflamatorii (de exemplu FNT-α și IL-6) de către monocite. De asemenea, pomalidomida inhibă angiogeneza prin blocarea migrării și a adeziunii celulelor endoteliale.

Pomalidomida se leagă direct de proteina cereblon (CRBN), care face parte din complexul E3 ligaza, care include proteina 1 de reparare a acidului dezoxiribonucleic (ADN) deteriorat (DDB 1), proteina cullin 4 (CUL4) și regulatorul proteinelor cullin 1 (Roe 1) și poate inhiba auto-ubiquitarea CRBN în cadrul complexului. Ligazele ubiquitinei E3 sunt responsabile de poli-ubiquitarea unei varietăți de proteine de substrat și pot explica efectele pleiotropice celulare observate în cazul tratamentului cu pomalidomidă.

În prezența pomalidomidei *in vitro*, proteinele de substrat Aiolos și Ikaros sunt țintite pentru ubiquitare și degradare consecutivă, ducând la efecte citotoxice și imunomodulatoare directe. *In vivo*, terapia cu pomalidomida a dus la reducerea nivelurilor de Ikaros la pacienții cu mielom multiplu recidivant, refractar la lenalidomidă.

Dupa demonstrarea eficacității și siguranței pomalidomidei în asociere cu dexametazona la pacienții cu mielom multiplu recidivant și refractar tratați anterior, cărora li s-a administrat cel puțin două scheme terapeutice anterioare, poziționând produsul pe linia III-a terapeutică, compania a continuat cercetările și a fost studiată eficacitatea și siguranța pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazona cu doză scăzută (Pom+Btz+Dex-DS) ce a fost comparată cu bortezomib și dexametazona cu doză scăzută (Btz+Dex-DS) într-un studiu de fază III, multicentric, randomizat, în regim deschis (CC-4047-MM-007), la pacienți adulți cu mielom multiplu tratați anterior, la care s-a administrat cel puțin o schemă terapeutică anterioară ce a inclus lenalidomida și care au prezentat progresia bolii în timpul sau după ultima terapie.

Un total de 559 de pacienți au fost înrolați și randomizați în studiu: 281 în grupul de tratament cu Pom+Btz+Dex-DS și 278 în grupul de tratament cu Btz+Dex-DS. 54% dintre pacienți au fost de sex masculin, cu vârsta mediană pentru populația generală de 68 de ani (min, max: 27, 89 ani). Aproximativ 70% dintre pacienți au fost refractari la lenalidomidă (71,2 % în grupul Pom+Btz+Dex-DS, 68,7% în grupul Btz+Dex-DS). Aproximativ 40% dintre pacienți au fost la prima recidivă și la aproximativ 73% dintre pacienți s-a administrat bortezomib ca tratament anterior.

Pacienților din grupul de tratament cu Pom+Btz+Dex-DS li s-a administrat pomalidomida 4 mg pe cale orală în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 de zile. Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>/doză) a fost administrat pacienților din



ambele grupe de studiu în zilele 1, 4, 8 și 11 ale unui ciclu de 21 de zile pentru Ciclurile 1 până la 8; și în zilele 1 și 8 ale unui ciclu de 21 de zile pentru Ciclurile 9 și ulterior: Dexametazona cu doză scăzută (20 mg/zi [≤ 75 ani] sau 10 mg/zi [ > 75 ani]) a fost administrată pacienților din ambele grupe de studiu în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale unui ciclu de 21 zile pentru Ciclurile 1 până la 8; și în Zilele 1, 2, 8 și 9 ale fiecărui ciclu ulterior de 21 de zile începând cu Ciclul 9.

Criteriul principal de eficacitate primară a fost supraviețuirea fără progresia bolii conform evaluării de către Comisia Independentă de Adjudicare a Răspunsului (Independent Response Adjudication Committee - IRAC) pe baza criteriilor IMWG (International Myeloma Working Group), utilizând populația cu intenție de tratament (IdT). După o perioadă mediană de urmărire de 15,9 luni, timpul median de supraviețuire fără progresia bolii a fost 11,20 luni (II95%: 9,66; 13,73) pentru grupul Pom+Btz+Dex-DS. Pentru grupul Btz+Dex-DS timpul median de supraviețuire fără progresie a bolii a fost 7,1 luni (II95%: 5,88; 8,48) deci o diferență de 4,1 luni între cele două grupuri. Durata mediană a tratamentului a fost 8,8 luni (12 cicluri de tratament) pentru grupul Pom+Btz+Dex-DS și 4,9 luni (7 cicluri de tratament) pentru grupul Btz+Dex-DS.

Avantajul supraviețuirii libere de boală a fost mai pronunțat la pacienții la care s-a administrat o singură linie terapeutică anterioară. La pacienții la care s-a administrat o singură linie terapeutică anti-mielom anterioară, timpul median al supraviețuirii libere de boală a fost 20,73 luni (II95%: 15,11; 27,99) pentru grupul Pom+Btz+Dex-DS și de 11,63 luni (II95%: 7,52; 15,74) pentru grupul Btz+Dex-DS., o reducere a riscului de 46% a fost observată la tratamentul Pom + Btz + Dex-DS (RR = 0,54, II95%: 0,36; 0,82).

În termeni de supraviețuire globală, conform analizei intermediare utilizând ca dată de referință data încetării colectării datelor (perioada mediană de monitorizare de 26,2 luni), timpul median de supraviețuire globală conform estimărilor Kaplan-Meier a fost 40,5 luni pentru grupul Pom + Btz +Dex-DS și 30,5 luni pentru grupul Btz +Dex-DS; RR = 0,91, II95%: 0,70, 1,18, cu o rată generală a evenimentelor de 43,3%.

Recapitulând rezultatele studiului de fază III avem următoarele date

Mediana supraviețuirii fără progresie a bolii a fost superioară cu 4,1 luni în cadrul grupului tratat cu pomalidomidă

Durata mediană a tratamentului a fost cu 3,9 luni (însușind 12 cicluri de tratament) în grupul tratat cu pomalidomidă

La pacienții care au avut o singură linie anterioară, avantajul clinic a fost și mai mare, supraviețuirea fără progresie a bolii aproape s-a dublat fiind superioară cu aproape un an în grupul tratat cu pomalidomida

Supraviețuirea globală a crescut cu 10 luni în grupul tratat cu pomalidomidă.

### 3. Generalități mielom multiplu

Mielomul multiplu (MM) este un neoplasm cu celule B în care plasmocitele maligne se acumulează în măduva osoasă și produc leziuni osoase litice și cantități excesive de proteină monoclonală (de obicei o imunoglobulină de tip IgG sau IgA sau lanț ușor liber). Mielomul multiplu reprezintă 1%-1,8% din toate tipurile de cancer și este a doua cea mai frecventă afecțiune hematologică malignă, cu o incidență estimată în Europa de 4,5-6,0/100 000/an. În ciuda îmbunătățirii semnificative a supraviețuirii pacienților în ultimii 20 de ani, doar 10%-15% dintre pacienți ating sau depășesc supraviețuirea așteptată în comparație cu populația generală potrivită<sup>(2)</sup>.

În ciuda progreselor semnificative în terapie, boala rămâne în esență incurabilă. Terapia de elecție la pacienții mai tineri este în prezent terapia cu doze mari cu transplant de celule stem autologe; cu toate acestea, o serie de noi opțiuni terapeutice au devenit recent disponibile, creând noi oportunități pentru investigația clinică. Provocarea majoră cu care se confruntă clinicienii este de a determina care dintre acești agenți noi sau care combinație de agenți se va dovedi a fi cea mai eficientă și va avea ca rezultat o vindecare chiar și pentru o proporție mică de pacienți. Terapiile clasice au conținut un agent alchilant și un glucocorticoid. În anii 1990, tratamentele au fost suplimentate cu transplant de celule stem din sângele periferic.

În anii 2000, au apărut noi terapii, care combină un imunomodulator (talidomidă, lenalidomidă sau pomalidomidă), un inhibitor de proteazom (bortezomib, carfilzomib sau ixazomib) și un anticorp monoclonal împotriva CD38. În prezent, anticorpilor împotriva BCMA (antigen de maturare a celulelor B), anticorpilor bispecfici și terapiile cu celule T CAR (celule T himerice ale receptorului antigenului) sunt investigați în studii clinice<sup>(3)</sup>. Ghidurile National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pentru mielomul multiplu oferă recomandări pentru diagnostic, evaluare inițială, tratament, urmărire și îngrijire de susținere pentru pacienții cu diferite neoplasme cu celule plasmatică, inclusiv mielom multiplu. Aceste ghiduri sunt actualizate anual sau mai des dacă devin disponibile noi date clinice de înaltă calitate<sup>(4)</sup>.

Diagnosticul clasic s-a bazat pe afectarea organului final, de exemplu, distrugerea osului și încărcătura tumorală estimată. Din 2014, au fost introduse noi criterii pentru începerea mai devreme a terapiei - concentrarea lanțurilor ușoare de anticorpi în serul sanguin, leziunile măduvei osoase și infiltrarea acestora de către plasmocite maligne. Aceste leziuni (grupuri de celule de mielom) pot fi detectate prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată (PET/CT). Ambele metode sunt, de asemenea, utilizate pentru a monitoriza răspunsul la terapie. Imagistica tradițională cu raze X a fost înlocuită cu CT mai blândă, cu doze mici. Procesul standard de diagnostic este extins prin examinarea citogenetică a probelor de măduvă osoasă prin hibridizare in situ fluorescentă imagistică (iFISH) pentru a identifica pacienții cu risc ridicat<sup>(3)</sup>.





## LOCUL ȘI ROLUL POMALIDOMIDEI ÎN TRATAMENTUL MIELOMULUI MULTIPLU

Pomalidomida este un analog al talidomidei și lenalidomidei, fiind cel mai recent agent imunomodulator. Pomalidomida este mai puternică și mai puțin toxică decât talidomida și lenalidomida<sup>(5)</sup>. Mecanismul precis al efectului antimielom al pomalidomidei nu este pe deplin înțeles. Inhibarea factorului nuclear  $\kappa$ -B și inducerea apoptozei prin calea caspazei 8/receptor morții celulare, ar putea fi parțial responsabilă pentru efectele directe antimielom ale pomalidomidei<sup>(5)</sup>. Împiedicarea producției de citokine, imunomodularea și interacțiunile cu micromediul tumoral ar putea fi asociate cu activitatea sa indirectă antimielom<sup>(7)</sup>. Dovezile primare ale beneficiilor clinice ale pomalidomidei în RRMM provin din studiul MM-003<sup>(8)</sup>. La 5 august 2013, a fost eliberată o autorizație de introducere pe piață valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE) pentru pomalidomidă în asociere cu dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu (MM) recidivat și refractar care au primit cel puțin două scheme de tratament anterior, inclusiv lenalidomidă și bortezomib și au demonstrat progresia bolii la ultimul tratament. Principalele dovezi ale eficacității pomalidomidei în MM au avut la bază studiul multicentric de fază III, randomizat, (CC-4047-MM-003) în care tratamentul cu pomalidomida plus dexametazonă în doze mici (POM+LoDEX) a fost comparat cu tratamentul cu dexametazonă în doze mari (HiDEX) la pacienți adulți tratați anterior pentru mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin două scheme de tratament anterioare, inclusiv atât lenalidomidă, cât și bortezomib, și au demonstrat progresia bolii la ultimul tratament. Pentru populația cu intenție de tratare, supraviețuirea mediană fără progresie pe baza criteriilor Grupului de lucru internațional pentru mielom a fost de 15,7 săptămâni (interval de încredere [IC] 95%: 13,0-20,1) în grupul POM+LoDEX față de 8,0 săptămâni (IC 95% : 7,0-9,0) în grupul HiDEX (valoarea p log-rank <.001). Supraviețuirea globală (obiectiv secundar) a fost, de asemenea, diferită în cele două grupuri de tratament (raportul de risc 0,53 [IC 95%: 0,37-0,74]). Cele mai frecvent raportate reacții adverse la pomalidomidă în studiile clinice au fost anemia (45,7%), neutropenie (45,3%) și trombocitopenie (27%), oboseală (28,3%), pirexie (21%), edem periferic (13%) și infecții inclusiv pneumonie (10,7%). Reacțiile adverse ale neuropatiei periferice au fost raportate la 12,3% dintre pacienți, iar reacțiile adverse embolice venoase sau trombotice (TEV) au fost raportate la 3,3% dintre pacienți. Reacțiile adverse de tipul neuropatiei periferice au fost raportate la 12,3% dintre pacienți, iar reacțiile adverse de tip embolice venoase sau trombotice (TEV) au fost raportate la 3,3% dintre pacienți<sup>(9)</sup>.

## PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Pomalidomida cu indicația tratamentul mielomului multiplu la data de 8.10.2009 și înregistrată în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/09/672<sup>(12)</sup>.

La momentul deciziei, mielomul multiplu afectata aproximativ 2,2 din 10.000 locuitori ai țărilor membre



ale Uniunii Europene (UE), împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 504.800.000 (Eurostat 2009), estimând astfel 111.000 de locuitori. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10.000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statului de medicament orfan.

La momentul desemnării, mai multe medicamente erau autorizate pentru mielomul multiplu în UE. Principalul tratament pentru mielomul multiplu a fost chimioterapia (medicamente pentru tratarea cancerului) combinată de obicei cu steroizi pentru a reduce activitatea sistemului imunitar. Radioterapia a fost considerată a fi foarte utilă în tratarea durerii și a scăderii masei osoase. Interferonul alfa, o proteină produsă în mod normal de organism în timpul infecțiilor virale, a fost uneori utilizat în combinație cu chimioterapie.

În 25.7.2018 desemnarea produsului medicamentos "Pomalidomidă" ca produs medicamentos orfan, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/09/672 și deținută de Celgene Europe Limited este transferată către Celgene Europe B.V.<sup>(13)</sup> iar în iulie 2021 a fost transferată către Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

#### 4. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Pomalidomida, indicat " *în asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusive lenalidomidă*", este compensate în Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Ungaria, Italia, Suedia, Slovenia, Spania,

#### 5. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Pomalidomidum cu DC Imnovid 4 mg întrunește criteriile de **adăugare** 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.*

#### 6. RECOMANDARI

Recomandăm actualizarea protocolului pentru DCI Pomalidomidum pentru indicația " *în asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusive lenalidomidă*".



### Referințe:

1. **European Medicines Agency.** Rezumatul Caracteristicilor Produsului Imnovid [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152106/anx\\_152106\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152106/anx_152106_en.pdf), accesat ian. 2022;
2. **Authors: M.A. Dimopoulos, P. Moreau, E. Terpos, M. V. Mateos, S. Zweegman, G. Cook, M. Delforge, R. Hájek, F. Schjesvold, M. Cavo, H. Goldschmidt, T. Facon, H. Einsele, M. Boccadoro, J. San-Miguel, P. Sonneveld & U. Mey on behalf of the EHA Guidelines Committee and ESMO Guidelines Committee,** *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021 – Ann Oncol (2021)*
3. **Goldschmidt H.** "Clinical update-multiple myeloma". *Radiologe.* 2022 Jan;62(1):3-11. doi: 10.1007/s00117-021-00941-0. Epub 2021 Dec 30;
4. **Callander NS, Baljevic M, and all.,** "NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022." *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Jan;20(1):8-19. doi: 10.6004/jnccn.2022.0002. PMID: 34991075;
5. **Lacy MQ, McCurdy AR.** "Pomalidomide". *Blood (2013) 122(14):2305–9.* 10.1182/blood-2013-05-484782
6. **Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, et al.** . "Biologic Sequelae of Nuclear Factor-KappaB Blockade in Multiple Myeloma: Therapeutic Applications". *Blood (2002) 99(11):4079–86.* 10.1182/blood.V99.11.4079;
7. **Hoy SM.** "Pomalidomide: A Review in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma". *Drugs (2017) 77(17):1897–908.* 10.1007/s40265-017-0833-y;
8. **Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al.** "Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone Alone for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (MM-003): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial". *Lancet Oncol (2013) 14(11):1055–66.* 10.1016/S1470-2045(13)70380-2;
9. **Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R, Camarero J, Sancho-Lopez A, Salmonson T, Gisselbrecht C, Laane E, Pignatti F.** "The European medicines agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use". *Oncologist.* 2015 Mar;20(3):329-34. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0073. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25673103;
10. **Hung YC, Gau JP, Huang SY, Ko BS, Teng CJ.** "Pomalidomide and Dexamethasone Are Effective in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in a Real-Life Setting: A Multicenter Retrospective Study in Taiwan". *Front Oncol.* 2021 May 28;11:695410. doi: 10.3389/fonc.2021.695410. eCollection 2021. PMID: 34123862;
11. **Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, Pour L, Špička I, Masszi T, Doronin V, Minarik J, Salogub G, Alekseeva Y, Lazzaro A, Maisnar V, Mikala G, Rosiñol L, Liberati AM, Symeonidis A, Moody V, Thuresson M, Byrne C, Harnenberg J, Bakker NA, Hájek R, Mateos MV, Richardson PG, Sonneveld P; OCEAN (OP-103) Investigators.** "Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study" *Lancet Haematol.* 2022 Jan 12;S2352-3026(21)00381-1. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00381-1;
12. **European Medicines Agency, Decizia Comisiei C(2009)7847** "privind desemnarea produsului "Pomalidomidă" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului" [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009100867428/dec\\_67428\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009100867428/dec_67428_ro.pdf); accesat ian. 2022;
13. **European Medicines Agency,** "Decizia de punere în aplicare a Comisiei din 25.7.2018 privind transferul desemnării "Pomalidomidă" ca produs medicamentos orfan", C(2018)5041, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180725141797/dec\\_141797\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180725141797/dec_141797_ro.pdf), accesat ian. 2022;
14. **Mark T, Falkenstein A, Kish J.** "Real-world outcomes of pomalidomide therapy after lenalidomide induction in relapsed/refractory multiple myeloma". *Future Oncol.* 2021 Nov 17. doi: 10.2217/fon-2021-1176. PMID: 34787472.

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**