



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 limfom cu celule de manta recidivant sau refractar

Data depunerii dosarului

21.09.2021

Numărul dosarului

16155

PUNCTAJ: 0 puncte





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
Concentrații	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

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

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lenalidomide Accord, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta recidivant sau refractar.	Doza inițială 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.	Nu este menționată durata medie a tratamentului.

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

Etapele reducerii dozelor

Doza inițială	25 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile
Nivel de dozaj -1	20 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile
Nivel de dozaj -2	15 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile
Nivel de dozaj -3	10 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile
Nivel de dozaj -4	5 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile
Nivel de dozaj -5	2,5 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile ¹ 5 mg o dată la două zile în zilele 1 până la 21, la fiecare 28 de zile

¹- În țările în care capsula de 2,5 mg este disponibilă.

▪ Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 50 \times 10^9 / l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea hemoleucogramei complete (HCG) cel puțin la fiecare 7 zile
Revine la valori $\geq 60 \times 10^9 / l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1)
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $50 \times 10^9 / l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea HCG cel puțin la fiecare 7 zile
Revine la valori $\geq 60 \times 10^9 / l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2, -3, -4 sau -5). Nu se administrează doze sub nivelul de dozaj -5.

▪ Număr absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 1 \times 10^9 / l$ timp de cel puțin 7 zile	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea HCG cel puțin la fiecare 7 zile
Scade la valori $< 1 \times 10^9 / l$ cu febră asociată (temperatură corporală $\geq 38,5^\circ C$)	
Scade la valori $< 0,5 \times 10^9 / l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1)
Revine la valori $\geq 1 \times 10^9 / l$	
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $1 \times 10^9 / l$ timp de cel puțin 7 zile sau scădere la valori $< 1 \times 10^9 / l$ cu febră asociată (temperatură corporală $\geq 38,5^\circ C$) sau scădere la valori $< 0,5 \times 10^9 / l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 1 \times 10^9 / l$	
	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2, -3, -4 sau -5). Nu se administrează doze sub nivelul de dozaj -5.

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în tabelul nr. 4¹ 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 național de oncologie din cadrul SECȚIUNII C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a SUBLISTEI C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații 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 Sănătății.

În acest context, precizăm care este protocolul terapeutic aprobat pentru DCI Lenalidomidum, aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat.

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- *Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.*
- *Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.*
- *Lenalidomida ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuși transplantului autolog de celule stem*
- *Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.*

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- *Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți*
- *Femei gravide*



- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile specificate în

Programul de prevenire a sarcinii

- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Considerații generale, pentru toate indicațiile descrise mai jos:

- Regimul de dozaj va fi modificat în funcție de datele clinice și de laborator
- Ajustările de doze, în timpul tratamentului și 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 apariției neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creștere pentru tratarea pacienților.
- Dacă au trecut mai puțin 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 și va lua doza următoare a doua zi, la ora obișnuită.

A. Tratamentul pacienților adulți 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 pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 50 \times 10^9/l$.

Doza recomandată

Doza inițială 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 și 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranței.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă ^{a)}	Dexametazonă ^{a)}
Doza inițială	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
-------------------	--------	---------------

^o) Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 25 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului ^o)
Revine la valori $\geq 50 \times 10^9/l$	Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor

^o) În cazul apariției toxicității de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puțin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	1. Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 1 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	2. Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și 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 $< 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^o) La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

În cazul toxicității hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza inițială) după ameliorarea funcției măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puțin 2 cicluri consecutive: $NAN \geq 1,5 \times 10^9/l$, cu un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ la începutul unui nou ciclu).

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

Tratament inițial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă nu trebuie inițiată dacă NAN este $< 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/l$.

Doza inițială 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 și dexametazonă.

Bortezomib trebuie administrat prin injecție subcutanată ($1,3 \text{ mg/m}^2$ suprafață corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 și 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Pentru informații suplimentare cu privire la doză, schema de administrare și 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 inițial).

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 inițială	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 acțiune
Scade la $< 30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă 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 acțiune ^{a)}
Scade prima dată la $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 1 \times 10^9/l$ atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la doza inițială
Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$ atunci când se observă alte toxicități 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^{a)} La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

A.3 Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) < $1,5 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite < $75 \times 10^9/L$.

Doza recomandată

Doza inițială 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.

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

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă	Melfalan	Prednison
Doza inițială	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) și se va menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < $25 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă și melfalan, la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < $30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	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	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < $0,5 \times 10^9/l$ ^{a)} Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și 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 $< 0,5 \times 10^9/l$
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel
inferior de dozaj, o dată pe zi.

^o) La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

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

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/l$ sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite $< 30 \times 10^9/l$.

Doza recomandată

Doza inițială 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 și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament și, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenție doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecțiunea și starea bolii pacientului.

• Etapele reducerii dozelor

Doza inițială	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	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată până la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	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	Acțiune terapeutică recomandată
----------	---------------------------------

Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și 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 $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	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.

^o) La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei

Combinția lenalidomidă și dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior și în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

C. Lenalidomidă, ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuși transplantului autolog de celule stem

Întreținerea cu lenalidomidă la pacienții care au fost supuși transplantului autolog de celule stem (TACS)
 Întreținerea cu lenalidomidă trebuie inițiată după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienții fără semne de progresie. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este $< 1,0 \times 10^9/l$, și/sau numărul de trombocite este $< 75 \times 10^9/l$. Doza recomandată Doza inițială 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 apariția intoleranței. După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

• Etapele reducerii dozelor

	Doza inițială (10 mg)	În cazul creșterii 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 administrați doze sub 5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile)	

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

• Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
----------------------------	---------------------------------



Scade la valori $< 30 \times 10^9/l$
Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$

Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi

Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$
Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$

Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi

• Neutropenie

Când numărul de neutrofile

Acțiune terapeutică recomandată

Scade la valori $< 0,5 \times 10^9/l$
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi

Pentru fiecare scădere ulterioară sub $< 0,5 \times 10^9$
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi

^{a)} La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

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

V. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

Se recomandă profilaxia cu anticoagulate și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu lenalidomida.

Pacienți cu insuficiență renală

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienții cu grade mai pronunțate de insuficiență renală pot avea o toleranță redusă la tratament.

Alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și mielom multiplu

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul inițierii terapiei și pe parcursul tratamentului, în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență renală în stadiu final.

Nu există experiență cu studii de fază III privind insuficiența renală în stadiu final (IRSF) ($Cl_{cr} < 30$ ml/minut, necesitând dializă).

Funcția renală (Cl_{cr})	Ajustarea dozei
Insuficiență renală moderată ($30 \leq Cl_{cr} < 50$ ml/minut)	10 mg, o dată pe zi ¹⁾
Insuficiență renală severă	7,5 mg o dată pe zi ²⁾



(Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	15 mg, la fiecare două zile
Insuficiență 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 țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

Atenționări privind sarcina

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

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

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

- vârsta peste 50 ani și 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.)
- insuficiență 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 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 consecințe 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 lenalidomida, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină*
- *pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la fiecare 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată*
- *pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.*

Pentru pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantități extrem de mici în cursul tratamentului și este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanței la subiecții sănătoși. Ca măsură de precauție, și luând în considerare categoriile speciale de pacienți cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficiență renală, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- *să înțeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă*
- *să înțeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă și care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea administrării dozelor și/sau oprirea tratamentului.*
- *să înțeleagă 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 își informeze imediat medicul curant și să își trimită partenera la un medic specializat sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.*

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

- *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.*

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 lenalidomidă, 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.

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

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat, și, 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 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 redusă 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.

Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită 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 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 puțin 25 mUI/ml, așa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abținere totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

Înainte de inițierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie lenalidomida 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 lenalidomidă.

Monitorizarea pacientelor și încheierea tratamentului

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

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

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 Disparația oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și < 5% PC în MO
VGPR	Proteina IM 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	Reducerea proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost > 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente

PC = plasmocite; MO = măduvă 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

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ 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. 4¹ se aplică pentru următoarele situații:

- 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. 4¹ din OMS nr. 861/2014 actualizat pentru a evalua DCI Lenalidomidum cu indicația „Lenalidomide Accord, ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta recidivant sau refractar.,,, 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 21.10.2022 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 limfom cu celule de manta recidivant sau refractar.*”, **nu întrunește punctajul de includere în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.**

Raport finalizat la data de 12.12.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU