



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: POMALIDOMIDUM

INDICAȚII:

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.

Imnovid este indicat, 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.

Data depunerii dosarului

04.04.2022

Număr dosar

4920

Actualizare protocol terapeutic - adăugarea unei noi concentrații



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: POMALIDOMIDUM

1.2. DC: IMNOVID 3 mg capsule

1.3. Cod ATC: L04AX06

1.4. Data eliberării APP: 05 august 2013

1.5. Deținătorul APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscut cu concentrație nouă

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	3 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC/PCTFE x 21 caps.

1.8. Preț IMNOVID 3 mg conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	cutie x 21 caps.
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	38273,24
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)	1822,54

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP IMNOVID

Indicații terapeutice

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.

Imnovid este indicat, 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.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu. Această schemă de tratament va fi menținută sau modificată, în funcție de datele clinice și de laborator.

Doze

- Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

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. Pomalidomida este administrată în asociere cu bortezomib și dexametazonă, așa cum este prezentat în Tabelul 1. Doza inițială recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/m², administrată o dată pe zi pe cale intravenoasă sau subcutanată, în zilele prezentate în Tabelul 1. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele prezentate în Tabelul 1. Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru Imnovid în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Ciclul 1-8	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexametazonă (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Începând cu Ciclul 9

	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Dexametazonă (20 mg) *	•	•						•	•												

* Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, vezi Grupe speciale de pacienți.

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 2, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 3 de mai jos:

Tabelul 2. Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă™

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie* NAN** < $0,5 \times 10^9/l$ sau neutropenie febrilă (febră $\geq 38,5^\circ C$ 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.
<u>Trombocitopenie</u> 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 $< 25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
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.
<u>Erupecie cutanată tranzitorie</u> 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, reacție anafilactică, erupecie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și	Se va înceta definitiv tratamentul.
<u>Altele</u> Alte reacții adverse mediate $\geq$ 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 $\leq$ gradul 2 înaintea reluării dozelor).

™Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

*În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere. **NAN – Număr absolut de neutrofile,

***HLG – Hemograma completă.

Tabelul 3. 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

™Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

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

Inhibitori puternici ai CYP1A2

Dacă se administrează inhibitori puternici ai CYP1A2 (de exemplu ciprofloxacina, enoxacina și fluvoxamină) concomitent cu pomalidomidă, doza de pomalidomidă se va reduce cu 50%.

Modificarea sau întreruperea dozei de bortezomib

Pentru instrucțiuni privind întreruperea sau scăderea dozei pentru bortezomib, în cazul reacțiilor adverse asociate, medicii trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al bortezomib.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacțiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 și 5 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea sau reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Tabelul 4. 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 (H ₂) 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 H ₂ 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.
Toxicitate	Modificarea dozei
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.

Dacă rezolvarea reacțiilor toxice se prelungește peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Tabelul 5. Reducerea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)	> 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)
Doză inițială	20 mg	10 mg
Nivel de doză -1	12 mg	6 mg
Nivel de doză -2	8 mg	4 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 4 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

În cazul încetării definitive a oricărui component al schemei de tratament, continuarea terapiei cu medicamente rămase este la latitudinea medicului.

• Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Doza inițială recomandată de Imnovid este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în Zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu 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

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse mediate sunt prezentate în Tabelele 2 și 3.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucțiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

Tabelul 6. Reducerea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile	> 75 ani Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu 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 ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

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 $> 1,5 \times$ 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.

Mod de administrare - Administrare orală.

Imnovid capsule trebuie administrat 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. Pacienții nu trebuie să ajusteze doza pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare.

Se recomandă să apăsați pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei. Pentru informații privind alte medicamente administrate în asociere cu Imnovid, consultați versiunea actuală a RCP respectiv.

1.10. Compensarea actuală

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 Pomalidomidum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, poziția 139, adnotat cu simbolul ****¹**. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ****¹** 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.

Conform raportului ETM cu nr. 2735 din 11.03.2019, a fost emisă decizia cu nr. 121/31.07.2019 de includere necondiționată pentru medicamentul Pomalidomidum 4 mg capsule, pentru indicația: "*în asociere cu dexametazonă, 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*" și conform raportului ETM cu nr. 16727 din 30.09.2021, a fost emisă decizia cu nr. 422/30.03.2022 de adăugare a unei noi linii de tratament pentru medicamentul Pomalidomidum 4 mg capsule, 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, inclusiv lenalidomidă*".

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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- MIELOMUL MULTIPLU (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- **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.
- **În asociere cu dexametazonă**, 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 deformării sau ruperii capsulei.

Doza recomandată:

• **Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă**

Pomalidomida: doza inițială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu repetat de 21 zile.

Bortezomib: doza inițială recomandată este de 1,3 mg/m², administrată o dată pe zi pe cale intravenoasă sau subcutanată, în zilele prezentate în Tabelul 1. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele prezentate în Tabelul 1.

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

Pomalidomida este administrată în asociere cu bortezomib și dexametazonă, așa cum este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru Imnovid în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Ciclul 1 - 8	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexametazonă (20 mg)*	•	•		•	•			•	•		•	•									

Începând cu Ciclul 9	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Dexametazonă (20 mg)*	•	•						•	•												

*) Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, vezi Grupe speciale de pacienți.

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 2, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 3 de mai jos:

Tabelul 2. Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie*)	
NAN**) $< 0,5 \times 10^9/l$ sau neutropenie febrilă (febră $\geq 38,5^\circ C$ 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.
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 $< 25 \times 10^9/l$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
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.
Erupție cutanată tranzitorie	
Erupție cutanată tranzitorie = gradul 2 - 3	se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă.

Erupție cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariția veziculelor (inclusiv angioedem, erupție 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 $\geq$ 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 $\leq$ gradul 2 înaintea reluării dozelor).

∞ Instrucțiunile privind modificarea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

*) În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere.

**) NAN - Număr absolut de neutrofile,

***) HLG - Hemograma completă.

Tabelul 3. 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

∞ Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

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 medical specialist se recomandă întreruperea temporară a tratamentului.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacțiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 și 5 de mai jos.

Tabelul 4. Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1 - 2	se menține doza și se tratează cu blocanți ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie $\geq$ 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 $\geq$ gradul 3	se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziției $\geq$ gradul 2	se întrerupe doza până la dispariția simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară $\geq$ gradul 2	se întrerupe doza până la slăbiciune musculară $\leq$ gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie $\geq$ 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 $\geq$ gradul 3	se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la $\leq$ gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Dacă rezolvarea reacțiilor toxice se prelungește peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Tabelul 5. Reducerea dozei de dexametazonă



Nivel de doză	≤ 75 ani Doză (Ciclul 1 - 8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclu ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)	> 75 ani Doză (Ciclul 1 - 8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclu ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)
Doză inițială	20 mg	10 mg
Nivel de doză -1	12 mg	6 mg
Nivel de doză -2	8 mg	4 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 4 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

În cazul încetării definitive a oricărui component al schemei de tratament, continuarea terapiei cu medicamente rămase este la latitudinea medicului.

• **Pomalidomidă în asociere cu dexametazona**

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 de 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

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse mediate sunt prezentate în Tabelele 2 și 3.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucțiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

Tabelul 6. Reducerea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile	> 75 ani Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu 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 ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

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 înainte de începerea 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 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 spermatozoizilor.
- 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 începerea 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 mUI/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 pacienților 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 substituiției 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 înaintea 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), necroliză 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 electroforeza 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 reflecta 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. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, adăugarea este definită ca: ***"inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;"*** [...] ***"Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale."***

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți:

Adăugarea concentrației de 3 mg în protocolul terapeutic este necesară atunci când se impune reducerea dozei de pomalidomidă, conform RCP, în cazul apariției reacțiilor adverse menționate în tabelul 2.

În prezent, în ordinul MS/CNAS 564/499/2021 privind protocoalele de prescriere se precizează: ***"În cazul în care nu este disponibilă în România decât forma farmaceutică Pomalidomidă 4 mg, în cazul în care apar reacții adverse care nu pot fi gestionate de către medical specialist, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului."***

Prin urmare, pentru a nu exista riscul de întrerupere a tratamentului oncologic, este necesară adăugarea concentrației de 3mg.

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie:

Conform informațiilor declarate de solicitant în cererea depusă, IMNOVID este compensat în **12** țări membre UE și Marea Britanie pentru indicația ***"în asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă terapeutică anterioară, inclusiv lenalidomidă"*** și este compensat în **19** țări membre UE și Marea Britanie: pentru indicația ***"în asociere cu dexametazonă, 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"***.

2.3. Analiza de impact financiar

Pentru medicamentul IMNOVID 3 mg, comparatorul privind calculul impactului bugetar este medicamentul IMNOVID 4 mg. Ambele concentrații ale medicamentului cu DC IMNOVID, se administrează conform aceluiași indicații și scheme terapeutice. Ca urmare, calculul impactului bugetar se va limita la compararea costurilor terapiei

cu cele 2 concentrații ale medicamentului IMNOVID, prețurile acestora fiind singurile variabile în cadrul schemelor terapeutice (prețurile medicamentelor asociate fiind aceleași, conform OMS 443/2022 actualizat).

Conform RCP, tabelul 2, în cazul apariției reacțiilor adverse, se va întrerupe tratamentul cu Pomalidomidă, iar ulterior se va relua tratamentul cu Pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Modul de administrare conform RCP este următorul:

➤ Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

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.

Calculul costului terapiei pentru indicația Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual (lei)
Imnovid 4 mg	Cutie cu blist. PVC/PCTFE x 21 cps	38.502,26	1.833,44	446.137,07
Imnovid 3 mg	Cutie cu blist. PVC/PCTFE x 21 cps	38.273,24	1.822,54	443.484,73

PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT-unitate terapeutică

Comparând costurile terapiei cu cele două concentrații, pe o perioadă de 1 an, se constată că administrarea medicamentului Imnovid 3 mg generează **economii de 0,59 %** față de comparatorul Imnovid 4 mg, **rezultând un impact bugetar negativ.**

➤ Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Doza inițială recomandată de Imnovid este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

Calculul costului terapiei pentru indicația Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual (lei)
Imnovid 4 mg	Cutie cu blist. PVC/PCTFE x 21 cps	38.502,26	1.833,44	501.904,20
Imnovid 3 mg	Cutie cu blist. PVC/PCTFE x 21 cps	38.273,24	1.822,54	498.920,33

PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT-unitate terapeutică

Comparând costurile terapiei cu cele două concentrații, pe o perioadă de 1 an, se constată că administrarea medicamentului Imnovid 3 mg generează **economii de 0,59%** față de comparatorul Imnovid 4 mg, **rezultând un impact bugetar negativ.**

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Pomalidomidum și DC Imnovid 3 mg** pentru indicațiile:

„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 și

Imnovid este indicat, în asociere cu dexametazonă, 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”,

îndeplinește **criteriile de adăugare corespunzătoare Tabelului nr. 1 la ordin**, în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.**

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Pomalidomidum și DC Imnovid 3 mg** pentru indicațiile:

„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 și

Imnovid este indicat, în asociere cu dexametazonă, 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.”

Referințe bibliografice:

1. RCP IMNOVID https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157317/anx_157317_ro.pdf
2. ORDIN Nr. 861/2014 "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac", Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.
3. ORDIN Nr. 443/2022 "pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative."

Raport finalizat la data de: 09.01.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu