



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### BENDAMUSTINUM

### INDICAȚIA: MIELOMUL MULTIPLU

Data de depunere dosar	18.08.2014
Număr dosar	3142

PUNCTAJ: 50



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: BENDAMUSTINUM

1.2. DC: RIBOVACT 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01AA09

1.4. Data eliberării APP : 17.10.2011

1.5. Detinatorul de APP : Astellas Pharma GmbH

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutica, concentratia, calea de administrare, marimea ambalajului

Forma farmaceutică	2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	Flacoanele cu capacitatea de 26 ml conțin clorhidrat de bendamustină 25 mg Flacoanele cu capacitatea de 60 ml conțin clorhidrat de bendamustină 100 mg
Calea de administrare	Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare
Mărimea ambalajului	Cutie cu 5 flacoane din sticlă brună cu capacitatea de 26 ml, cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu tip flip-off, a câte 25 mg clorhidrat de bendamustină  Cutie cu 20 flacoane din sticlă brună cu capacitatea de 26 ml, cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu tip flip-off, a câte 25 mg clorhidrat de bendamustină  Cutie cu 5 flacoane din sticlă brună cu capacitatea de 60 ml, cu dop din cauciuc și capsă din aluminiu tip flip-off, a câte 100 mg clorhidrat de bendamustină



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Flacoanele cu capacitatea de 26 ml conțin clorhidrat de bendamustină 25 mg în cutii a câte 5 flacoane 1662,80 RON  Flacoanele cu capacitatea de 26 ml conțin clorhidrat de bendamustină 25 mg în cutii a câte 20 flacoane 6231,72 RON  Flacoanele cu capacitatea de 60 ml conțin clorhidrat de bendamustină 100 mg în cutii cu 5 flacoane. 6205,95 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	25mg - 311,586 RON 100mg- 1241,19 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratament de primă linie în mielomul multiplu (Durie-Salmon stadiul II cu progresie sau stadiul III), în asociere cu prednison, la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani, care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog de celule stem și care prezintă neuropatie clinică în momentul diagnosticului, ceea ce exclude tratamentul cu talidomidă sau bortezomib.	120 mg / m <sup>2</sup> de suprafață corporală în zilele 1 și 2, în asociere cu prednison i.v. sau per os 60 mg / m <sup>2</sup> de suprafață corporală în zilele 1 până la 4; o dată la 4 săptămâni.	150 mg / m <sup>2</sup> de suprafață corporală în zilele 1 și 2, în asociere cu prednison i.v. sau per os 60 mg / m <sup>2</sup> de suprafață corporală în zilele 1 până la 4; o dată la 4 săptămâni.	120 mg / m <sup>2</sup> de suprafață corporală în zilele 1 și 2, în asociere cu prednison i.v. sau per os 60 mg / m <sup>2</sup> de suprafață corporală în zilele 1 până la 4; o dată la 4 săptămâni.	Durata tratamentului depinde de răspunsul la tratament; se recomandă cel puțin 3 cicluri de tratament la intervale de 4 săptămâni



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

---

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1.HAS

Conform raportului autorității competente franceze din luna octombrie 2010, medicamentul bendamustinum are un beneficiu terapeutic important în tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 65 ani, diagnosticați cu mielom multiplu (Durie-Salmon stadiul II cu progresie sau stadiul III) care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog de celule stem și care prezintă neuropatie clinică în momentul diagnosticului, ceea ce exclude tratamentul cu talidomidă sau bortezomib.

### 2.2. NICE

Bendamustina nu a primit avizul pozitiv pentru includerea în sistemul de asigurări sociale pentru că nu a fost solicitată evaluarea (solicitare ID609).

### 2.3. SMC

Bendamustina nu a primit avizul pozitiv pentru includerea în sistemul de asigurări sociale pentru că nu a fost solicitată evaluarea pentru această indicație (raport 700/11).

### 2.3. IQWIG/GB-A.

Cu toate că medicamentul a fost introdus pe piață la sfârșitul anului 2011, anul în care a început evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, nu există raport de evaluare dar este inclus pe lista de medicamente compensate.

## 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 11 țări ale Uniunii Europene

## 4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Pentru analiza costurilor în mielomul multiplu comparatorul ales de solicitant este bortezomibum. Bortezomibum există pe 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, 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”

Opțiunile terapeutice în mielomul multiplu sunt:



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

1. Melphalanum
2. Bortezomibum \*\*\*\*
3. Prednisonum
4. Cyclophosphamidum
5. Dexamethazonum
6. Talidomidum – nu este prezent in HG 720/2008

Conform ghidului ESMO pentru diagnosticul și tratamentul mielomului multiplu publicat în anul 2013, precum și RCP produsului, bendamustina este indicată în tratamentul mielomului multiplu în asociere cu prednisonul la pacienții cu vârsta peste 65 de ani cu neuropatie manifestată clinic la momentul diagnosticului și care nu sunt candidați pentru transplantul autolog de celule stem hematopoetice.

Standardul terapeutic pentru pacienții cu vârsta peste 65 de ani care nu sunt candidați pentru transplantul autolog de celule stem hematopoetice este reprezentat de două opțiuni terapeutice :

1. Melphalanum+Prednisonum+Talidomidum – regim MPT
2. Bortezomibum+Melphalanum+Prednisonum – regim VMP

Pentru pacienții care în momentul diagnosticului prezintă neuropatie manifestată clinic bendamistina poate înlocui talidomida din regimul MPT sau bortezomibum din regimul VMP. Întrucât talidomida nu face parte 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, nu o putem considera un competitor, motiv pentru care considerăm ca Solicitantul respectă prevederile OMS 861/2014 privind alegerea comparatorului.

Totusi bortezomibum nu poate fi înlocuit în totalitate de bendamustină în terapia mielomului multiplu și reprezintă o opțiune terapeutică pentru pacienții care în momentul diagnosticului prezintă neuropatie manifestată clinic. Întrucât bortezomibum are ca efecte adverse apariția neuropatiei, în RCP-ul produsului există o strategie de variație a dozelor bortezomibului pentru această categorie de pacienți, reprezentând un etalon în calculul impactului bugetar.

**Bortezomibum** se administrează în doze de 1.3 mg/mp timp de 9 cicluri, iar un ciclu este reprezentat de o perioadă de 6 săptămâni. Schema de administrare este următoarea :



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Ciclurile 1-4 – doza de 1.3 mg/mp in zilele 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32

Ciclurile 5-9 – doză de 1.3 mg/mp in zilele 1, 8, 22, 29.

Deci în 9 cicluri de tratament se administrează 12 doze de 1,3 mg/mp.

Conform CANAMED, **Bortezomibum (Velcade 3,5 mg – Janssen Cilag International N.V.-Belgia)** se comercializează sub formă de flacon de 3,5 mg pulbere pentru soluție injectabilă la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 5038.17 RON.

Un adult cu o înălțime medie de 175 cm si greutate corporală de 70 kg are o suprafață corporală de 1.85 mp și doza de bortezomib este  $1.3 \times 1.85 = 2.4$  mg, deci un flacon de 3.5 mg pentru fiecare administrare.

Pretul total al bortezomibului pentru 12 doze (corespunzătoare a 9 cicluri terapeutice) este  $5038,17 \times 12 = 60.458,04$  RON

**Bendamustina** se administrează in doze de 120-150 mg/mp in zilele 1 si 2 la interval de 4 săptămâni. RCP nu specifică clar numărul de cicluri terapeutice dar studiile clinice care au stat la baza obținerii autorizației de punere pe piață arată un număr mediu de 6.8 cicluri. Pentru a face o comparație echitabilă cu bortezomibum vom considera același număr de cicluri și anume 9, deci un număr de 18 administrări.

In studiul clinic pentru demonstrarea eficacității și siguranței bendamustinei descris in RCP, in mielomul multiplu s-a utilizat doza de 150 mg/mp.

Conform CANAMED, bendamustina se comercializează sub formă de :

- flacoanele cu capacitatea de 26 ml conțin clorhidrat de bendamustină 25 mg în cutii a câte 5 flacoane 1662,80 RON => 332.56/flacon de 25 mg bendamustină
- Flacoanele cu capacitatea de 26 ml conțin clorhidrat de bendamustină 25 mg în cutii a câte 20 flacoane 6231,72 RON => 311,59 RON/flacon de 25 mg bendamustină
- Flacoanele cu capacitatea de 60 ml conțin clorhidrat de bendamustină 100 mg în cutii cu 5 flacoane. 6205,95 RON => 1241.19 RON/flacon de 100 mg bendamustină

Un adult cu o înălțime medie de 175 cm si greutate corporală de 70 kg are o suprafață corporală de 1.85 mp si doza de bendamustină este  $150 \times 1.85 = 277.5$  mg, deci un 2 flacoane de 100 si 3 flacoane de 25 mg pentru fiecare administrare. Prețul pentru o singură administrare este de 3417.15 RON



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Pretul total al bendamustinei pentru 18 doze (corespunzătoare a 9 cicluri terapeutice) este  $3417.15 \times 18 = 61.508,17$  RON

Comparând costurile celor două terapii, bendamustina aduce o cheltuială suplimentară cu 1.73% față de bortezomibum, calculată la o doză de 150 mg/mp.

Dacă se ia în calcul doza minimă de 120 mg/mp așa cum solicitantul a propus în cererea depusă la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, pentru un adult cu o înălțime medie de 175 cm și greutate corporală de 70 kg are o suprafață corporală de 1.85 mp, doza de bendamustină este  $120 \times 1.85 = 222$  mg, deci un 2 flacoane de 100 și 1 flacon de 25 mg pentru fiecare administrare. Prețul pentru o singură administrare este de 2793.97 RON.

Pretul total al bendamustinei pentru 18 doze (corespunzătoare a 9 cicluri terapeutice) este  $2793.97 \times 18 = 50291.46$  RON

Comparând costurile celor două terapii, bendamustina aduce o economie de 16.82% față de bortezomibum, calculată la o doză de 120 mg/mp.

Considerăm totuși ca doza de 150 mg/mp din studiul clinic de înregistrare este cea care trebuie utilizată în practica terapeutică fiind doza la care și-a dovedit eficacitatea și siguranța.

Așa cum am arătat mai sus, întrucât una din reacțiile adverse la bortezomib este neuropatia periferică, în RCP există o strategie de variație a dozelor în funcție de severitatea neuropatiei. Astfel:

1. Pentru neuropatie Grad 1 (pierdere asimptomatică a reflexelor tendinoase profunde sau parestezii) fără dureri sau pierderea funcției – nu se recomandă scăderea dozelor
2. Gradul 1 cu dureri sau gradul 2 (simptome moderate; limitarea activităților cotidiene instrumentale – scăderea dozei de Bortezomibum la 1 mg/mp sau administrarea unei doze de 1.3 mg/mp o dată pe săptămână
  - a. Scăderea dozei de bortezomib de 1 mg/mp – un adult de 70 kg cu o înălțime de 175 cm – o suprafață corporală de 1.85 mp deci un flacon de 3.5 mg pentru fiecare administrare. Pretul total al bortezomibului pentru 12 doze (corespunzătoare a 9 cicluri terapeutice) este  $5038,17 \times 12 = 60.458,04$  RON
  - b. Administrarea unei doze de 1.3 mg/mp o dată pe săptămână – face ca într-un număr de 9 cicluri să se administreze 8 doze în loc de 12. Prețul total al bortezomibului pentru 8 doze este de  $5038,17 \times 8 = 40.305,36$  RON. În acest caz chiar la doza cea mai mică de bendamustină de 120 mg/mp, impactul bugetar este mai mare cu 24.78% față de bortezomib



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

3. Grad 2 cu dureri sau gradul 3 (simptome severe ; limitarea activităților cotidiene și de autoîngrijire – intreruperea tratamentului cu bortezomibum până la remiterea simptomelor de toxicitate. Când efectele toxice s-au remis, se reinitiază tratamentul cu bortezomibum, se scade doza la 0.7 mg/mp o dată pe săptămână
4. Gradul 4 (consecințe cu risc letal, se recomandă intervenția imediată) și/sau neuropatie vegetativă severă - se întrerupe tratamentul cu bortezomibum

Întrucât nu există cercetări clinice head-to-head între bortezomibum și bendamustinum în care să se dovedească superioritatea clinică a unuia față de celalalt și întrucât, cel puțin pentru moment ghidurile internaționale consideră bortezomibum ca fiind standard terapeutic, locul bendamustinei în practica terapeutică este cel descris în RCP și anume la pacienții cu neuropatie manifestată clinic în momentul diagnosticului. De asemenea, datorită neuropatiei manifestată ca reacție adversă în tratamentul bortezomibului, bendamustina ar putea reprezenta o opțiune de schimb terapeutic pentru cazurile de neuropatie periferică grad 2 cu dureri, grad 3 și grad 4.

#### 5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
1.1.HAS - BT 1 - major/important	15	<b>15</b>
1.2. NICE – nu există raport	0	
1.3 IQWIG/GB-A – nu există raport	0	
<b>2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 11 țări</b>	20	<b>20</b>
<b>3. Costurile terapiei – impact bugetar neutru față de comparator (+/-5% la bugetul anului în care se face în care se face evaluarea</b>	15	<b>15</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>50 PUNCTE</b>	





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## 6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, DCI Bendamustinum **nu întrunește** punctajul de 60 puncte pentru admiterea cel puțin condiționată în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu