



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BENDAMUSTINUM

INDICAȚIE: TRATAMENT DE PRIMĂ LINIE AL MIELOMULUI MULTIPLU (STADIUL II PROGRESIV SAU STADIUL III DURIE-SALMON), ÎN ASOCIERE CU PREDNISON, LA PACIENȚI CU VÂRSTA 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

Data depunerii dosarului	22.11.2016
Număr dosar	5963

PUNCTAJ: 40





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Bendamustinum
- 1.2. DC: Bendamustină Zentiva 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
- 1.3. Cod ATC: L01AA09
- 1.4. Data eliberării APP: ianuarie 2016
- 1.5. Deținătorul de APP: S.C. Sanofi România S.R.L.
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	2,5 mg/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	1. cutie x 5 flacoane din sticla brună, cu capacitate de 25ml cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 25mg clorhidrat de bendamustină
	2. cutie x 5 flacoane din sticla brună, cu capacitate de 50ml cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 100mg clorhidrat de bendamustină

- 1.8. Preț (lei) conform CaNaMed martie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1. 1083.26	2. 4120.53
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1. 216.652	2. 824.106

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Bendamustină Zentiva [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratament de primă linie al mielomului multiplu (stadiul II progresiv sau stadiul III Durie-Salmon), în asociere cu prednison, la pacienți cu vârsta 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	Clorhidrat de bendamustină 120 - 150 mg/m ² suprafață corporală în zilele 1 și 2, prednison administrat intravenos sau oral în doză de 60 mg/m ² suprafață corporală, în zilele 1 până la 4; la intervale de 4 săptămâni	Nu este menționată.

Limita inferioară a valorilor normale pentru leucocite și trombocite este atinsă după 14-20 zile, cu regenerare după 3-5 săptămâni (în timpul perioadelor fără tratament se recomandă monitorizarea strictă a hemogramei).

Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor și/sau trombocitelor au scăzut la 4000/ μ l, iar numărul de trombocite a ajuns la valori >100000/ μ l. În caz de toxicitate non-hematologică, reducerea dozei trebuie făcută în funcție de cel mai accentuat grad CTC din ciclul precedent. În caz de toxicitate gradul 3 CTC, se recomandă reducerea dozei cu 50%. În caz de toxicitate de grad 4 CTC, se recomandă întreruperea tratamentului. În cazul în care la un pacient este necesară modificarea dozei, doza redusă calculată individual trebuie administrată în ziua 1 și 2 a ciclului respectiv de tratament.



Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică: Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomandă reducerea dozei cu 30%. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (valori ale bilirubinemiei >3,0 mg/dl).

Insuficiență renală: Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei >10 ml/minut. Experiența la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată.

Copii și adolescenți : Nu există experiență privind administrarea clorhidratului de bendamustină la copii și adolescenți.

Vârstnici: Nu există indicații că ar fi necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS : Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial la data de 13 iulie 2016 raportul de evaluare a bendamustinei cu indicațiile: leucemie limfatică cronică, limfom non-Hodgkin și mielom multiplu [2].

Mielomul multiplu a fost prezentat ca o boală rară caracterizată prin proliferarea malignă a unei clone plasmocitare în măduva osoasă hematopoietică, ce determină secreția unei cantități importante de imunoglobulină monoclonală în sânge și/sau urină. Conform raportului Institutului Național de Cancer emis în 2014, incidența acestei afecțiuni în Franța, în anul 2012, a fost de 4900 de pacienți, iar media de decese per an a fost de 2700. S-a apreciat că mediana supraviețuirii pacienților cu mielom multiplu este de 3-5 ani.

Datele prezentate în raportul Institutului Național Francez de Monitorizare Sanitară publicat în 2011 au evidențiat că 70-75% dintre pacienții cu mielom multiplu prezentau vârste ≤ 65 de ani, reprezentând 3422- 3666 de pacienți. Procentul de pacienți simptomatici, de peste 65 de ani, neeligibili pentru transplantul autolog de celule stem, care prezentau neuropatie la momentul diagnosticului, a fost estimat de experții francezi ca fiind de 5-10%, echivalentul a 137 - 293 pacienți.

Atitudinea terapeutică în mielomul multiplu a fost discutată de Societatea Franceză de Hematologie în 2009. Medicamentele utilizate în tratarea acestei afecțiuni sunt reprezentate de: imunomodulatori (talidomida, lenalidomida, pomalidomide), inhibitori proteazomali (bortezomib și carfilzomib) și inhibitori ai histon-deacetilazelor (panobinostat).

Terapia este recomandată în funcție de categoria de pacienți, conform clasificării elaborate de Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom:

- a. pacienți asimptomatici pentru care în general este recomandată monitorizarea bolii și
- b. pacienți simptomatici (cu afectare osoasă, insuficiență renală, hipercalcemie, anemie, infecții intercurrente, amiloidoză) care necesită terapie medicamentoasă adaptată vârstei și comorbidităților existente.

Pentru pacienții simptomatici

Terapia de primă linie este instituită în funcție de eligibilitatea pentru administrarea chimioterapiei intensive în vederea efectuării transplantului autolog de celule stem din sângele periferic. Această abordare terapeutică a crescut în mod semnificativ supraviețuirea pacienților cu vârste sub 65-70 ani.



Pentru pacienții vârstnici neeligibili pentru transplantul autolog cu celule stem, este indicată chimioterapia dar regimul de administrare nu trebuie să fie intensiv precum cel recomandat pentru transplantul autolog de celule stem.

Pentru pacienții vârstnici de peste 65 de ani sau neeligibili pentru transplant, sau neeligibili pentru administrarea de talidomidă sau bortezomib din cauza neuropatiei, opțiunile de tratament sunt limitate, asocierea dintre bendamustină și prednison reprezentând o alternativă ca prima linie la cele două terapii de referință.

Eficacitatea și siguranța bendamustinei în mielomul multiplu

Pentru evaluarea eficacității și siguranței bendamustinei în mielomul multiplu au fost depuse de către solicitant rezultatele provenite dintr-un singur studiu clinic, studiul pivot cu protocol 94PB01 care a stat la baza autorizării centralizate a bendamustinei în afecțiunea amintită. Randomizat, cu design deschis, acest studiu de fază III, a evaluat eficacitatea și tolerabilitatea asocierii dintre bendamustină și prednison versus melfalan și prednison la pacienții cu mielom multiplu stadiu II progresiv sau stadiul III, conform clasificării Durie-Salmon, care nu au urmat un tratament în prealabil. Au fost analizate datele provenite de la 131 de pacienți. Numărul mic de pacienți înrolați s-a datorat închiderii premature a studiului ca urmare a recrutării prea lente a pacienților. Nu au fost incluși în mod specific pacienți cu particularitățile precizate în indicația aprobată a bendamustinei pentru mielomul multiplu, respectiv vârsta peste 65 de ani, neeligibili pentru transplantul autolog de celule stem, cu neuropatie clinică în momentul diagnosticului, la care tratamentul cu talidomidă sau bortezomib este exclus.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost mediana timpului până la eșecul tratamentului. În grupul de pacienți tratat cu bendamustină și prednison, mediana timpului până la eșecul tratamentului a fost de 14 luni, iar în grupul tratat cu melfalan și prednison acesta a fost de 9 luni, cu $p=0,016$. Durata remisiei a fost de 18 luni în grupul cu bendamustină versus 12 luni în grupul cu melfalan ($p=0,018$).

În privința următorilor parametri nu au existat diferențe între rezultatele obținute în cele grupuri de tratament:

- mediana supraviețuirii fără progresia bolii evaluată retrospectiv: 15 luni (în grupul cu bendamustină) versus 12 luni (în grupul cu melfalan)
- mediana supraviețuirii globale: 35 luni (în grupul cu bendamustină) versus 33 luni (în grupul cu melfalan)
- procentul de răspuns global: 75% în grupul cu bendamustină, din care 32,4% pacienți au prezentat un răspuns complet, versus 68,2% în grupul cu melfalan din care 11,1% pacienți au prezentat un răspuns complet.

Într-o analiză post-hoc efectuată pe subgrupul de pacienți de peste 65 de ani, s-a observat o diferență în favoarea bendamustinei în privința mediane timpului până la eșecul tratamentului (13 luni versus 9 luni, $p = 0,011$), și a mediane de supraviețuire fără progresia bolii (18 luni față de 11 luni, $p = 0,017$).

Evenimentele adverse raportate mai frecvent în grupul tratat cu bendamustină comparativ cu cele observate în grupul de pacienți care a primit melfalan au fost de gradul 3 și au fost reprezentate de greață, vărsături (12% față de 0%) și leucopenie (40% vs 31%). Evenimente adverse infecțioase de grad 3-4 (12% versus 12%) și trombocitopenia (13,2% versus 14,4%) au fost raportate cu o frecvență similară în cele 2 grupuri.

Analizând datele prezentate, experții francezi au decis că bendamustina prezintă un beneficiu terapeutic important ca tratament pentru mielomul multiplu, iar comparativ cu lenalidomida, bendamustina nu aduce nici un beneficiu suplimentar.



2.2. NICE: Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a bendamustinei cu indicația mielom multiplu.

SMC: Rambursarea bendamustinei în mielomul multiplu nu a primit aviz favorabil din partea experților Consorțiului Scoțian al Medicamentului (conform avizului cu nr. 700/11 publicat pe site-ul oficial).

2.3. IQWIG: Pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania nu a fost publicat raportul de evaluare a bendamustinei cu indicația mielom multiplu.

G-BA: Rezoluția pentru bendamustină indicată în mielomul multiplu nu a fost publicată pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI bendamustinum este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Germania, Ungaria, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovenia, Slovacia și Spania.

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL MIELOMULUI MULTIPLU

Ghidul Societății Europene de Oncologie (ESMO) pentru diagnosticul, tratamentul și supravegherea în Mielomul Multiplu publicat în 2017, prezintă următoarele opțiuni terapeutice pentru pacienții vârstnici, în absența transplantului autolog de celule stem [3]:

1. asocierea dintre bortezomib, melfalan și prednison (regimul VMP)
2. asocierea dintre lenalidomidă și dexametazonă administrată în doză mică (regimul Rd)
3. asocierea dintre melfalan, prednison și talidomidă (regimul MPT)
4. asocierea dintre bortezomib, ciclofosamidă și dexametazonă (regimul VCD)
5. asocierea dintre bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă (regimul VRd)
6. asocierea dintre bendamustină și prednison
7. asocierea dintre melfalan, prednison și lenalidomidă (regimul MPR).

Cu excepția opțiunilor 4 și 5, toate celelalte opțiuni terapeutice prezentate au fost aprobate de Agenția Europeană a Medicamentului pentru administrarea în mielomul multiplu.

Regimul Rd, recomandat a fi utilizat până la progresia bolii s-a dovedit a fi superior regimului MPT, în privința supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii globale.

Frecvent folosit regimului VCD, a fost asociat cu rate crescute de răspuns la tratament și cu o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii, conform rezultatelor obținute în studii clinice.



Asocierea bortezomibului la lenalidomidă și dexametazonă (regimul VRd), comparativ cu asocierea dintre lenalidomidă și dexametazonă (regimul Rd), a determinat creșterea semnificativă a supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii globale, cu un profil risc-beneficiu acceptabil.

Pentru pacienții care prezintă neuropatie clinică la momentul diagnosticului situație care contraindică administrarea talidomidei, conform regimului MPT sau a bortezomibului, conform regimului VMP se recomandă regimul bendamustină și prednison.

Regimul MPR evaluat în cadrul unor studii clinice randomizate prospective, versus asocierea dintre melfalan și prednison și versus regimul MPT, nu s-a dovedit a fi superior schemelor comparative administrate cu același număr de cicluri terapeutice. Această schemă terapeutică (MPR) nu este utilizată de rutină în practica medicală și prin urmare nu este considerată standardul terapeutic pentru afecțiunea menționată.

Asocierea dintre ciclofosamidă, talidomidă și dexametazonă a fost evaluată în cadrul unor studii clinice, versus asocierea dintre melfalan și prednison, dovedindu-și superioritatea în privința ratelor de răspuns la tratament, dar nedeterminând o prelungire clară a supraviețuirii față de cea obținută cu dubla terapie.

5. DATE PRIVIND COSTUL TERAPIEI

În Hotărârea de Guvern 720/2008 actualizată în 2017 sunt menționate următoarele medicamente (DCI) pentru tratamentul mielomului multiplu:

1. Bortezomibum
2. Melphalanum
3. Talidomidum
4. IFN-alfa-2b
5. Plerixafor
6. Acidum Clodronicum
7. Acidum Pamidronicum.

Pentru medicamentele utilizate în mielomul multiplu au fost elaborate protocoale terapeutice, care au fost publicate în Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008, actualizat în 2017.

Indicațiile compensate corespunzătoare celor 7 medicamente sunt prezentate mai jos.

Bortezomibum este compensat pentru indicațiile:

- ✓ ca monoterapie sau în combinații terapeutice, pentru pacienții adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant
- ✓ în combinație cu melfalan și prednison sau în alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN pentru pacienții adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice
- ✓ în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN pentru inițierea tratamentului pacienților adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.

Melphalanum este compensat pentru a fi administrat în schemele de tratament pentru mielom multiplu.



Talidomidum este rambursat pentru pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Interferon-alfa-2b este compensat pentru mielomul multiplu, ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.

Plerixafor este rambursat pentru a fi administrat în asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creșterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienții cu limfom și mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

Acidum clodronicum este rambursat pentru a fi administrat în tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne (bisfosfonații trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienților cu mielom multiplu).

Acidum pamidronicum este compensat pentru a fi administrat în mielomul multiplu.

Dintre medicamentele enumerate, bortezomibum a fost ales de către solicitant drept comparator.

Precizăm că nici unul dintre medicamentele rambursate nu respectă definiția comparatorului prevăzută în O.M.S 861/2014, modificat și completat prin O.M.S 1200/2014 și O.M.S. 387/2015.

6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. HAS – SMR important	15	
2.2. NICE– nu a publicat raportul de evaluare SMC –nu a publicat raportul de evaluare	0	
2.3. IQWIG–nu a publicat raportul de evaluare GB-A – nu a publicat raportul de evaluare	0	15
3. Statutul de compensare al DCI bendamustinum în statele membre ale UE: 15 state	25	25
4. Costul terapiei	0	0
TOTAL PUNCTAJ		40 puncte

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. 1200/2014 și O.M.S. 387/2015, medicamentul cu **DCI bendamustinum** utilizat ca terapie pentru mielomul multiplu, nu întrunește **punctajul de admitere condiționată** 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.



REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Bendamustină Zentiva 2,5 mg/ml pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, http://www.anm.ro/ / RCP/RCP_8555_20.01.16.pdf, accesat în iunie 2017;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, LEVACT 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Avis 29 juin 2016 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15032_LEVACT_PIC_REEV_Avis3_CT15032.pdf, accesat în iunie 2017;
3. P. Moreau et al., Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 0: 1–11, 2017, https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/annonc/PAP/10.1093_annonc_mdx096/2/mdx096.pdf?Expires=1497444812&Signature=e67612TxEmNuNGJ-cclnTHNa6AL1fEmwkceo9MNOQYvDseCRADwY3-jB~6AWSqj01QAAYp0Jw4Wlf5tRxCITKe8BEm~uCwLHonDKNe53A1vCHRjOoW9Fj9OjG0dt4y~7oFYISpz2oeci9Sfvcju7j6fZL3T2LCMw3L4TUBjCI778S9Vpnrsvu4dGL-qc3UWcZDIXKCBR8fjPYEDQwrCzn3m7aEqrMHSsNgXfXuYdxAVAs9syF3VP471unLJmt9blm9GQnepHAXnaStA55lBw3NeGxS4gX0K~tXNr3aUpfbO9nA1iRd8YxcALJUNaxknSUhAlZkNRKsggD-KUDGZLg_&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LPAVW3Q

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu