



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

BENDAMUSTINUM

INDICAȚIA:

**TRATAMENT DE PRIMĂ LINIE AL LEUCEMIEI LIMFATICE CRONICE
(STADIUL B SAU C BINET) LA PACIENȚII LA CARE NU ESTE INDICATĂ
CHIMIOTERAPIA CARE CONȚINE FLUDARABINĂ**

Data depunerii dosarului	22.11.2016
Număr dosar	5965

PUNCTAJ: 85





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: medicament generic fără DCI în Listă

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă; pulbere de culoare albă până la aproape albă
Concentrație	1 ml concentrat conține 2,5 mg clorhidrat de bendamustină, după reconstituire
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajelor	cutie x 5 flacoane din sticlă brună cu capacitate de 25 ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 25 mg clorhidrat de bendamustină cutie x 5 flacoane din sticlă brună cu capacitate de 50 ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 100 mg clorhidrat de bendamustină

1.8. Pret (RON), conform CaNaMed publicat în M.Of. din august 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	5 flac. x 25 ml - 1083.26 lei 5 flac. x 50 ml - 4120.53 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	flac.x 25 ml - 216.65 lei flac.x 50 ml - 824.10 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Bendamustina Zentiva [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratament de primă linie al leucemiei limfocitice cronice (stadiul B sau C Binet) la pacienții la care nu este indicată chimioterapia care conține fludarabină.	100 mg/m ² suprafață corporală în zilele 1 și 2, la intervale de 4 săptămâni		-	Durata tratamentului depinde de răspunsul la tratament

Insuficiență hepatică

- insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl) - nu este necesară ajustarea dozei,
- insuficiență hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl) - se recomandă reducerea dozei cu 30%,
- insuficiență hepatică severă (valori ale bilirubinemiei >3,0 mg/dl) - nu există date disponibile.

Insuficiență renală

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei >10 ml/minut,
- date insuficiente pentru pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți Nu există date disponibile privind administrarea clorhidratului de bendamustină la copii și adolescenți.

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

WHO/ATC: Bendamustinum nu are stabilită doza zilnică (DDD), conform informațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC [2].



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Bendamustinum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză în indicația „*tratament de primă linie al leucemiei limfaticice cronice (stadiul B sau C Binet) la pacienții la care nu este indicată polichimioterapia care conține fludarabină*” [3].

În general bandamustina este utilizată în asociere cu alte medicamente, frecvent cu rituximab, utilizarea ca monoterapie fiind recomandată pentru un număr destul de mic de patologii; leucemia limfatică cronică este una dintre ele.

Necesitatea introducerii Bendamustinei în practica medicală actuală din Franța

Leucemia limfatică cronică (LLC) este o afecțiune malignă care apare în urma proliferării și acumulării unei clone de limfocite mici, incompetente imunologic în sânge și măduva spinării (în majoritatea cazurilor proliferază limfocitele B).

Afecțiunea are debut insidios, este mult timp asimptomatică, simptomatologia se accentuează progresiv. Există forme cu evoluție lentă și forme agresive cu evoluție foarte rapidă (leucemia cu limfocite T). Simptomatologia caracteristică cuprinde:

- poliadenopatii generalizate, simetrice – ganglionii sunt mobili, nedureroși și neaderenți la planurile din jur;
- splenomegalie - moderată sau chiar voluminoasă care poate cauza compresii;
- hepatomegalie, în aproximativ 50% dintre cazuri;
- hipertrofie amigdaliană și a pachetelor ganglionare interne care determină compresia organelor învecinate.

Dintre simptomele generale nespecifice sunt cunoscute:

- astenia,
- pierderea în greutate,
- inapetența,
- transpirații profuze nocturne.

Numărul cazurilor noi de LLC și limfom limfocitic (LL) a fost de 4464 în anul 2012, în Franța, 60% dintre acestea fiind diagnosticate la pacienții de sex masculin (conform informațiilor furnizate de Institutul Național pentru Cancer) [4].

Valorile mediane ale vârstei pacienților sunt 71 de ani la bărbați și 74, la femei. Mai mult de 44% dintre cazuri au fost diagnosticate la pacienți cu vârsta de peste 75 de ani. În 3 până la 10% din cazuri s-a constatat că LLC s-a transformat în limfom malign sever (sindromul Richter). În general LLC are o evoluție cronică care nu necesită tratament ci doar monitorizare.

Sistemul de clasificare Binet [5] permite identificarea a 3 stadii ale LLC, în funcție de prognostic, numărul de ganglioni limfatici afectați, nivelul hemoglobinei și al trombocitelor:

- I. stadiul A – pacienți asimptomatici fără agravarea bolii cu prognostic bun și o valoare mediană a supraviețuirii de 10 ani,
- II. stadiul B – prognostic intermediar și o mediană a supraviețuirii de 5 ani,
- III. stadiul C – prognostic slab și mediana supraviețuirii estimată la 1,5 ani.

Prezența deleției 17p sau a mutației TP53 sunt indicatori ai unui prognostic slab, cauzat cauzat de răspunsul insuficient și de scurtă durată a tratamentelor standard imunochimioterapice [6,7].



Supraviețuirea globală pentru pacienții cu mutații del17p sau TP53 este mai mică de 36 de luni (valoare mediană) iar estimarea supraviețuirii pe 10 ani este sub 30% [8].

În practica medicală se folosesc următoarele scheme terapeutice pentru tratamentul LLC:

➤ chimoterapia

- fludarabină + rituximab,
- ciclofosamidă + rituximab + fludarabină (RFC),
- **bendamustină** (în general în asociere cu rituximab),
- clorambucil ± rituximab,

➤ polichimioterapie este utilizată mai rar

- CHOP (ciclofosamidă, doxorubicin, vincristină, prednison),
- CVP (ciclofosamid, vincristină, prednison),

➤ imunoterapie cu anti-CD20 sau anti-CD54

- rituximab,
- obinutuzumab,
- ofatumumab,
- alemtuzumab,

➤ ibrutinib sau idelalisib în cazul prezenței deleției 17p sau mutației TP53.

Se consideră că există cerere pentru medicamente utile în tratarea leucemiei limfatice cronice, necesitatea terapeutică nefiind pe deplin satisfăcută.

Medicamente considerate comparatori relevanți pentru Bendamustinum în practica clinică din Franța

Medicamentele utilizate în tratamentul leucemiei limfatice cronice, considerate comparatori relevanți, pentru bendamustinum, în practica clinică din Franța sunt:

- 1) clorambucil (DC: Chloraminophene), care prezintă un beneficiu terapeutic important, ca tratament în LLC și un beneficiu suplimentar moderat (ASMR III) în ceea ce privește profilul de toleranță după administrarea în prima linie de tratament pentru pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani ± comorbidități;
- 2) ofatumumab (DC: Arzerra) indicat în tratamentul leucemiei limfatice cronice în asociere cu clorambucil sau bendamustină pentru pacienții netratați anterior, ineligibili la terapia pe bază de fludarabină – prezintă un beneficiu terapeutic important dar nu și beneficiu suplimentar (ASMR V) din cauza lipsei demonstrării unei eficacități superioare comparativ cu alterantivele folosite în practica clinică;
- 3) obinutuzumab (DC: Gazyvaro) recomandat în asociere cu clorambucil pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu leucemie limfatică cronică, netratați anterior care prezintă comorbidități ce nu le permit tratamentul cu fludarabină în doza uzuală; beneficiul terapeutic este important iar beneficiul suplimentar, moderat, având în vedere:
 - eficacitatea superioară a schemei obinutuzumab + clorambucil comparativ cu rituximab + clorambucil, în ceea ce privește reducerea gradului de severitate al bolii reziduale,
 - toxicitatea hematologică crescută și reacțiile la locul administrării cauzate de dubla terapie cu obinutuzumab față de cea cu rituximab.



Transplantul de celule stem hematopoietice este o opțiune terapeutică pentru pacienții eligibili diagnosticați cu LLC la care boala a recidivat în urma unui tratament de referință sau care prezintă deleția 17p sau mutația TP53.

Analiza rezultatelor studiilor clinice autorizate pentru Bendamustinum

Informații privind eficacitatea și toleranța Bendamustinum în leucemia limfatică cronică

În vederea evaluării eficacității și toleranței bendamustinei în leucemia limfatică cronică au fost analizate informații care provin din:

- rezultatele studiului pivot 02CLLIII, obținute după 54 de luni,
- date din ultimii 5 ani, colectate în Registrul Neoplasmelor Limfactice,
- rezultatele studiului retrospectiv Laurenti [9] privind asocierea bendamustină + rituximab ca tratament de primă linie în LLC pentru pacienții vârstnici tratați cu 90mg/m²; din cauza caracterului retrospectiv și a dozei diferite de cea aprobată în autorizația de punere pe piață acest studiu nu a fost luat în considerare de experții evaluatori.

I. Studiul pivot 02CLLIII

În acest studiu clinic prospectiv, multi-centric, randomizat, au fost înrolați 319 pacienți cu leucemie limfatică cronică stadiul Binet B sau C, netratați anterior.

Tratamentul de primă linie cu clorhidrat de bendamustină 100 mg/m² intravenos în zilele 1 și 2, a fost comparat cu clorambucil 0,8 mg/kg în zilele 1 și 15, cu o durată de 6 cicluri (un ciclu fiind format din 4 săptămâni) pentru ambele brațe de tratament. Pacienților li s-a administrat și alopurinol, cu scopul de a preveni sindromul de liză tumorală.

Mediana vârstei pacienților a fost 63 de ani în brațul tratat cu bendamustină și 66 ani în brațul care a primit clorambucil. 2/3 dintre bolnavi prezentau o stare de sănătate bună (indice de performanță OMS 0) restul, o starea de sănătate constantă.

În studiu nu au fost înrolați specifici, pacienți pentru care polichimioterapia cu fludarabină nu era indicată.

Conform rezultatelor obținute în urma celei de-a treia analize intermediare prevăzute în protocol, la finalul studiului, rata de răspuns global (obiectiv principal) a fost mai mare în grupul bendamustinei, 68% din care au prezentat răspuns complet 31%, comparativ cu grupul clorambucilului 31%, răspuns complet dintre care 2% răspuns complet, p<0,0001.

La pacienții tratați cu bendamustină, mediana supraviețuirii fără progresia bolii (al doilea criteriu principal) a fost semnificativ mai mare decât la pacienții tratați cu clorambucil: 21,5 luni, versus 8,3 luni, p<0,0001. Câștigul absolut a fost de 13,2 luni.

Valorile obținute au fost considerate supraestimate din cauza analizei intermediare, când mediana supraviețuirii globale nu a fost diferită între cele două grupuri.

Evenimentele nedorite de grad 3-4 au fost raportate mai frecvent în grupul bendamustinei comparativ cu clorambucilul 52,8% versus 31,1%; au predominat cele hematologice 40,4% versus 19,2%, (dintre acestea 23% versus 10,6% au fost de neutropenie) și infecții 8,7% vs.3,3%.

II. Informații obținute după finalizarea studiului pivot 02CLLIII

Rezultatele obținute în urma desfășurării studiului pivot au fost actualizate în mai 2010, după 54 de luni de monitorizare (valoare mediană), respectiv 22 de luni de la analiza finală din cadrul studiului. În



acest moment 63,6% dintre pacienții aflați în grupul bendamustinei și 78,3% dintre cei tratați cu clorambucil au primit un tratament de linia a doua.

În urma acestei analize au fost actualizate rezultatele privind eficacitatea, obținute din studiul 02CLLIII, în ceea ce privește supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresia bolii, în funcție de stadiul Binet B sau C, calitatea vieții (scorurile pentru componenta fizică și mentală- PCS și MCS) și perioada de timp până la administrarea tratamentului de linia a doua.

Concluziile analizei au fost următoarele:

- ✓ nu s-a observat nicio diferență între grupurile de tratament în ceea ce privește răspunsul global: 34,6% în grupul bendamustinei și 29,9% în grupul care a primit clorambucil,
- ✓ valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 21,2 luni după bendamustină comparativ cu 8,8 luni în urma tratamentului cu clorambucil,
- ✓ 63,6% dintre pacienții tratați cu bendamustină și 78,3% dintre cei care au primit clorambucil au urmat terapie de linia a doua,
- ✓ durata până la administrarea tratamentului în a doua linie terapeutică a fost 31,7 luni după bendamustină și 10,1 luni după clorambucil,
- ✓ nu a existat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea globală, conform stadializării Binet HR=1,30; 95%CI [0,89;1,91],
- ✓ designul deschis al studiului nu a permis colectarea datelor privind calitatea vieții.

III. Registrul german de monitorizare al pacienților cu LLC

A fost realizată o analiză a datelor obținute din Registrul Neoplasmelor Limfatice [10]; informațiile fiind colectate într-o manieră prospectivă, în funcție de managementul terapiei tumorii limfatice și tratamentul hematologic administrat în ambulatoriu.

Obiectivul studiului a fost evaluarea opțiunilor terapeutice și a caracteristicilor pacienților germani care urmează tratament hematologic în ambulatoriu și descrierea evoluției pacienților monitorizați în perioada mai 2009-august 2013.

Pacienții care au fost incluși în analiză aveau cel puțin 18 ani și necesitau un tratament de prima sau a doua linie pentru LLC. Schema terapeutică a fost aleasă de medic, în funcție de profilul bolnavilor.

Au fost analizate:

- 1) caracteristicile clinice și sociodemografice ale pacienților,
- 2) tipul și durata tratamentelor primite (medicație, radioterapie, proceduri chirurgicale),
- 3) răspunsul global definit de investigator conform practicilor uzuale.

1) Populația analizată

806 pacienți au fost monitorizați pe parcursul celor 4 ani. 620 dintre pacienți au urmat tratament de primă linie și 186, terapie de linia a doua.

Mediana vârstei a fost de 68 de ani la diagnosticare și 71 de ani după inițierea tratamentului de linia întâi. 64,2% dintre pacienți au fost bărbați care în 69% din cazuri prezentau cel puțin o comorbiditate (44%, afecțiuni cardiovasculare și 16%, diabet). 91% dintre pacienți aveau un status de performanță 0 sau 1 (stare generală bună). 44% au fost diagnosticați cu LLC stadiul Binet C, 36% stadiul B și 20% A, simptomatic care necesitau un tratament.



2) Scheme terapeutice de linia I

56% dintre pacienții care au primit tratament de linia I au utilizat asocierea bendamustină+rituximab iar 22%, fludarabină+ciclofosfamidă+rituximab (administrat la pacienți cu mediana vârstei de 61,8 ani care prezentau cea mai bună stare de sănătate, scorul ECOG a fost ≥ 2 numai în 5,3% din cazuri); 5% au fost tratați cu bendamustină în monoterapie. Prednisonul a fost sau nu asociat schemelor terapeutice. S-a constatat că 62% dintre pacienți prezentau comorbidități.

În plus, analiza efectuată pe parcursul perioadei de supraveghere a demonstrat o evoluție în ceea ce privește utilizarea asocierii bendamustină + rituximab ca tratament de linia I, de la 41% în anul 2009 la 65% în anul 2013, comparativ cu asocierea fludarabină+ciclofosfamidă+rituximab care a fost utilizată în anul 2009 în 33% dintre cazuri și în 2013 la 14% dintre pacienți.

3) Cel mai bun răspuns obținut după tratamentul de linia I

Informații privind cel mai bun răspuns obținut după terapia de linia I au fost colectate pentru 74% dintre pacienți. 91% dintre aceștia au prezentat răspuns global, 40% răspuns complet și 52% răspuns parțial.

Răspunsul global a fost influențat de tipul schemei terapeutice, fiind de:

- 92% pentru asocierea bendamustină + rituximab (din care 45% răspuns complet și 47% răspuns parțial),
- 97% pentru alternativa fludarabină+ciclofosfamidă+rituximab (din care 40% și 57% pentru răspunsul complet și respectiv parțial),
- 79% pentru bendamustină (37% răspuns complet și 42% răspuns parțial).

Locul Bendamustinei în Managementul Leucemiei Limfatice Cronice

Recomandările Societății Franceze de Hematologie privind opțiunile terapeutice pentru tratamentul LLC, publicate în anul 2012 indică următoarele medicamente:

- medicamente de prima linie
 - absența comorbidităților semnificative: rituximab+fludarabină+ciclofosfamidă (R-FC) reprezintă tratamentul de referință,
 - în prezența comorbidităților:
 - monoterapia cu clorambucil; acest medicament are o mielotoxicitate scăzută comparativ cu alternativele de primă intenție (rata de răspuns complet este $< 10\%$),
 - asocierea rituximab + clorambucil (R-Clb) a demonstrat ameliorarea rezultatelor comparativ cu monoterapia cu clorambucil; cu toate acestea rata de răspuns complet rămâne de numai 12%,
- scheme alternative de tratament
 - terapii pe bază de purine administrate în doze reduse:
 - rituximab+fludarabină în doze de $20\text{mg}/\text{m}^2$ sau $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{zi}$ +ciclofosfamidă (R-FC),
 - pentostatina+ciclofosfamidă+rituximab; informațiile pentru pacienții cu comorbidități sunt limitate pentru aceste asocieri iar rezultatele, eterogene în ceea ce privește răspunsul și supraviețuirea globală,
 - bendamustina.

Ghidul pentru tratamentul leucemiei limfatice cronice publicat în anul 2014 de Rețeaua Americană de Oncologie [11] propune următoarele opțiuni terapeutice:

- obinutuzumab + clorambucil,



- ofatumumab + clorambucil,
- rituximab + clorambucil,
- rituximab + bendamustină.

Concluziile raportului de evaluare emis de către autoritatea competentă franceză

Concluziile evaluării HAS privind beneficiul terapeutic prezentat de bendamustină, au fost următoarele:

- beneficiul terapeutic actual **important** ca tratament de primă linie în leucemia limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la pacienții la care nu este indicată chimioterapia cu fludarabină,
- bendamustina **nu prezintă un beneficiu terapeutic adițional** (ASMR V), comparativ cu clorambucilul iar lipsa datelor comparative privind alternativele terapeutice actuale nu a permis identificarea unui avantaj terapeutic al bendamustinei față de medicamentele utilizate în mod curent în practica clinică.

2.2. NICE

Autoritatea competentă în domeniul evaluării tehnologiilor medicale, din Marea Britanie, a evaluat tehnic medicamentul cu DCI Bendamustinum indicat în tratamentul de primă linie al leucemiei limfocitice cronice (stadiul Binet B sau C) pentru pacienții la care chimioterapia cu fludarabină nu este adecvată [12].

Studiul care a stat la baza analizei de eficacitate a fost O2CLIII, descris anterior în raport.

S-a considerat că rezultatele obținute ar fi subestimat eficacitatea clinică a clorambucilului și ar fi cauzate de populațiile de pacienți înrolați în trialurile clinice O2CLIII și CLL4, care au prezentat diferențe.

În urma desfășurării studiului clinic O2CLIII s-a dovedit că Bendamustina este un tratament mai eficient decât clorambucilul deoarece determină rate de răspuns superioare și o supraviețuire fără progresia bolii crescută, față de clorambucil.

Referitor la gradul de reprezentativitate al populației tratate cu bendamustină în practica clinică actuală, s-a considerat că este posibilă generalizarea rezultatelor studiului clinic O2CLIII.

Nu s-au definit criterii clare conform cărora chimioterapia cu fludarabină nu este recomandată ca tratament de linia I în LLC. Asocierea fludarabină+ciclofosamidă+rituximab reprezintă standardul terapeutic pentru practica medicală, dacă nu este contraindicat de factori ca: vârstă, calitățile fizice și prezența comorbidităților. Impactul unei doze crescute de clorambucil asupra eficacității clinice efective a bendamustinei nu a fost determinat și este considerat un aspect important care trebuie urmărit în cercetări viitoare.

Bendamustina este un medicament mai puțin toxic decât terapia asociată cu fludarabină și reprezintă o alternativă pentru pacienții diagnosticați cu LLC, la care singura opțiune terapeutică este clorambucilul. Cu toate acestea, bendamustina produce mai multe evenimente nedorite decât clorambucilul dar eficacitatea superioară determină pacienții să accepte mai ușor posibilele reacții adverse care pot să apară.

Rezultatele studiului clinic O2CLIII au demonstrat rate mai mari de răspuns și o supraviețuire fără progresia bolii de 21,6 luni versus 8,3 luni după tratamentul cu bendamustină versus clorambucil.

Analizele de subgrup realizate de compania producătoare au demonstrat eficacitatea clinică superioară a bendamustinei comparativ cu clorambucilul pentru pacienții cu statut de performanță scăzut și vârstă ≥ 65 ani.



Modelul propus de compania solicitantă a fost considerat de calitate, complex și adecvat pentru evaluarea eficacității bendamustinei în leucemia limfatică cronică. Experții evaluatori au propus ajustări în ceea ce privește frecvența transfuziilor sanguine, rata hazardului pentru supraviețuirea globală, intensitatea dozelor de bendamustină și clorambucil precum și frecvența vizitelor la un hematolog, considerate rezonabile de experții evaluatori și în urma cărora a rezultat o scădere a scorului ICER de la £ 12 000 la £ 9 400.

Nu a fost prezentată o Schemă pentru Accesul Pacienților. Nu s-au discutat aspecte referitoare la tratamentul de ultimă instanță deoarece bendamustina a fost considerată rentabilă și tratamentul cost-eficient.

Pe site-ul oficial al Institutului pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire este publicat raportul de evaluare NICE care **recomandă utilizarea bendamustinei** ca tratament de primă linie în leucemia limfatică cronică (stadiul Binet B sau C) pentru pacienții la care chimioterapia cu fludarabină nu este adecvată.

2.3. SMC

Autoritățile competente scoțiene au evaluat tehnic medicamentul cu DCI **Bendamustinum** și au recomandat **rambursarea** pentru indicația: „tratament de primă linie al leucemiei limfatice cronice, stadiul Binet B sau C, pentru pacienții la care chimioterapia cu fludarabină nu este considerată adecvată” [13].

Informații comparative privind eficacitatea

Leucemia limfatică cronică este o afecțiune incurabilă al cărei obiectiv terapeutic este de a ameliora supraviețuirea fără progresia bolii prin inducerea unei remisii profunde și optimizarea calității vieții. Bendamustina este un agent alchilant care a demonstrat activitate anti-tumorală *in vitro* diferită de a altor medicamente cu mecanism de acțiune similar.

Criteriile care impun începerea tratamentului sunt: insuficiență hematopoetică (hemoglobina < 10g/dL) și/sau trombocitopenie < 100 x 10⁹/L și/sau alte simptome:

- scăderea în greutate cu peste 20% în ultimele 6 luni,
- febră persistentă sau recurentă de origine necunoscută (>38°C)
- transpirații nocturne,
- progresia rapidă a bolii,
- risc de complicații datorită limfoamelor, care a produs creșterea în volum a organelor.

În cadrul studiului clinic pivot, descris anterior în raport, a fost permisă modificarea dozei conform ghidurilor elaborate de Grupul de Lucru al Institutului Oncologic Național (NCIWG) în funcție de toxicitatea hematologică sau recomandărilor investigatorului, în cazul toxicității non-hematologice. Profilaxia hiperuricemiei a fost recomandată în vederea prevenirii nefropatiei induse de acidul uric. Nu au fost utilizate alte medicamente.

Rata de abandon a fost mai mare pentru pacienții tratați cu bendamustină față de cei care au primit clorambucil, 25% versus 19%.

În luna 35 au fost raportate două obiective principale: rata de răspuns global și supraviețuirea fără progresia bolii, evaluate în populația aflată în intenție de tratament.

Răspunsul a fost evaluat după 3 cicluri de tratament și menținut pentru cel puțin 8 săptămâni. După obținerea unui răspuns complet sau parțial tratamentul a fost continuat pentru încă 2-3 cicluri. Dacă nu



s-a înregistrat nicio schimbare, medicația nu trebuie întreruptă; dacă se observă deteriorarea stării pacientului, schema terapeutică trebuie modificată. După finalizarea tratamentului, pacientul este monitorizat la fiecare 3 luni în vederea estimării răspunsului și a parametrilor privind supraviețuirea.

Evaluarea finală a rezultatelor obținute a fost efectuată de un comitet independent, care nu a cunoscut tratamentul administrat. Pacienții au fost considerați non-respondenți dacă răspunsul parțial sau complet nu a fost confirmat sau expunerea tumorală nu a putut fi evaluată. Pentru bolnavii în viață, la care boala nu a progresat în momentul analizei finale a fost luată în considerare perioada cuprinsă între randomizare și ultimul moment în care nu se înregistrează creșterea frecvenței sau recidiva bolii progresive.

Un număr semnificativ mai mare de pacienți au răspuns la tratamentul cu bendamustină, 68%, comparativ cu clorambucilul, 31%; riscul relativ este de 2,22 (95%CI [1,76;2,81]). Pacienții tratați cu bendamustină au înregistrat rate de răspuns complet și parțial superioare comparativ cu clorambucilul: 31% versus 1,9% respectiv 11% versus 2,6%. În general, răspunsul parțial a fost similar între grupuri 27% versus 26%.

Valoarea mediană a SFP a fost semnificativ mai redusă după bendamustină, 21,6 luni față de 8,3 luni, după clorambucil; rata hazardului HR=4,37, 95%CI [3,14;6,07], diferență confirmată și la pacienții care prezintă stadiul Binet B: 21,4 versus 9,0 luni și stadiul C 25,4 luni versus 6,3 luni.

Mediana duratei până la progresia bolii respectiv răspunsul complet au fost semnificativ mai mari pentru bendamustină, 23,9 luni comparativ cu clorambucilul, 8,3 luni. Răspunsul parțial a fost 17,4 luni după bendamustină și 8 luni după clorambucil.

Datele privind supraviețuirea globală nu au fost considerate mature, la momentul analizei primare (după 35 de luni) și nu a fost înregistrată o diferență semnificativă între grupuri. S-au înregistrat 72 decese, 31 în grupul bendamustinei și 41 în cel al clorambucilului, HR=1,45, 95%CI [0,91;2,31]. 13 decese după tratamentul cu bendamustină și 21 după clorambucil au fost cauzate de LLC.

Pacienții au fost monitorizați până la 54 de luni și rezultate care nu au fost publicate au arătat că ameliorarea SFP s-a păstrat; 21,2 luni după bendamustină și 8,8 luni după clorambucil. Un număr semnificativ mai mare de pacienți din grupul bendamustină comparativ cu clorambucil nu au primit tratament de linia doua (63 versus 35). Durata mediană până la următorul ciclu de tratament pentru populația aflată în intenție de tratament a fost 31 de luni pentru bendamustină și 10 luni pentru clorambucil.

Nu a fost înregistrată o diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește supraviețuirea globală HR=1,3 în favoarea bendamustinei, dar datele au fost considerate imature. Comparativ cu clorambucilul, eficacitatea suplimentară a bendamustinei a fost atinsă fără deteriorarea calității vieții. Nu s-a demonstrat o diferență semnificativă între grupurile de tratament, din punct de vedere al calității vieții, care a fost evaluată utilizând chestionarele propuse de Organizația Europeană de Cercetare și Tratament al Cancerului: QLQ C30 și QLQ-CLL25.

Informații comparative privind siguranța

Evenimente adverse au fost raportate de 89% dintre pacienții din grupul bendamustinei și 81% dintre cei tratați cu clorambucil. 18 pacienți care au primit bendamustină și 5 care au utilizat clorambucil au părăsit studiul din cauza reacțiilor adverse, în special cele de hipersensibilitate.

Cele mai frecvent raportate au fost evenimentele adverse hematologice, după administrarea bendamustinei:

- trombocitopenie 25% (tratament cu bendamustină) versus 21% (tratament cu clorambucil),



- anemie 22% vs. 14%,
- neutropenie 27% vs. 14%; neutropenie grad 3-4 23% vs. 11%.

Terapia cu bendamustină a cauzat mai multe evenimente adverse gastrointestinale comparativ cu terapia care a inclus clorambucil:

- greață 19% versus 14%,
- emeză 16% vs. 7%,
- diaree 10% vs. 4%.

Infecții severe de grad 3-4 au fost raportate de 8% respectiv 3% dintre pacienții tratați cu bendamustină și clorambucil. Sindromul de liză tumorală a fost identificat la 2 dintre pacienți după primul ciclu cu bendamustină; ambii au putut să continue terapia.

Informații privind eficacitatea clinică

Compania solicitantă a recomandat bendamustina ca alternativă pentru tratamentul de linia I cu clorambucil dacă pacienții sunt considerați neeligibili pentru chimioterapia cu fludarabină. Alemtuzumab este un medicament autorizat pentru pacienții diagnosticați cu LLC-B la care schemele terapeutice cu fludarabină nu sunt considerate adecvate. Accesul la tratament a fost restricționat pentru pacienții care prezentau deleția 17p. Clorambucilul este considerat medicamentul comparator pentru bendamustină relevant în practica clinică din Scoția.

Studiul pivotal a demonstrat că bendamustina prezintă un beneficiu suplimentar substanțial comparativ cu clorambucilul la pacienții diagnosticați cu LLC netratați anterior. Pacienții eligibili la bendamustină nu au fost excluși din studiul clinic.

Pacienții înrolați în studiul clinic prezentau o vârstă de 63 ani (valoare mediană), peste 70% au fost diagnosticați cu Binet stadiul B și 97% prezentau un scor de performanță 0 sau 1, deci au fost mai tineri și mai în formă decât cei care urmează să primească bendamustină în practica clinică.

Societate Europeană de Oncologie descrie două categorii de pacienți care sunt eligibili pentru terapia de linia I:

- 1) apti fizic – fizic activi, fără probleme severe de sănătate, cu funcție renală normală; aceștia sunt considerați, în general, eligibili pentru terapia cu fludarabină,
- 2) care prezintă co-morbidități asociate, la care este indicat tratamentul cu bendamustină.

Design-ul deschis al studiului poate fi o cauză de bias. Rata riscului relativ ORR pentru clorambucil, conform studiului pivot, a fost mai mică, 31%, decât în alte studii pentru leucemia limfatică cronică, în care a ajuns și la 72%.

Ratele de răspuns complet, înregistrate între diferite studii, au fost similare iar diferența față de răspunsul global după clorambucil a fost cauzată de variația răspunsului parțial. Doza de clorambucil diferă de cea autorizată dar s-a dovedit similară cu cea folosită în alte studii pentru LLC.

În raportul de evaluare se precizează că bendamustina a fost utilizată timp de mulți ani în Germania și recent în restul Europei. Administrarea intravenoasă a bendamustinei comparativ cu cea orală a clorambucilului are implicații pentru pacient. Chiar dacă sunt disponibile date mature, interpretarea poate fi problematică și depinde de tratamentele urmate după progresia bolii.



Informații comparative de economie sanitară

Compania producătoare a prezentat o analiză de cost-utilitate pentru compararea bendamustinei și clorambucilului ca terapie de primă linie în LLC pentru pacienții la care nu este recomandat tratamentul cu fludarabină. Clorambucilul a fost considerat un comparator relevant pentru bendamustină.

A fost utilizat un model Markov iar bendamustina, în studiul pivot, a fost principala sursă a rezultatelor clinice. Modelul economic a avut o structură relativ complexă și a inclus diferite niveluri de răspuns la tratament (răspuns complet, parțial, parțial nodal și boală stabilă) pentru a cuprinde toate datele prezentate în studiul clinic care au fost considerate relevante.

Datele clinice au fost extrapolate, pentru un orizont de timp, cu ajutorul modelelor statistice parametrice, de supraviețuire. În cadrul analizei de sensibilitate au fost testate diferite forme funcționale.

Valoarea de utilitate a fost estimată inițial pentru pacienți, cu ajutorul datelor din chestionarul QLQ-C30 și a scalei EQ-5D. Valoarea inițială de utilitate a fost considerată de referință, ulterior aplicându-i-se diferite stadii de sănătate în cadrul studiului producătorului. Utilizarea resurselor în cadrul modelului a ținut seama de diferitele stadii de sănătate și de starea clinică.

Producătorul a estimat un cost per QALY de £10 621 (cost incremental de £12 915 și un QALY câștigat de 1.216). A fost estimat un câștig de 1.99 ani.

S-a decis că modelul a prezentat următoarele puncte slabe:

- diferența în termeni de supraviețuire globală observată în studiul pivotal nu a fost considerată statistic semnificativă dar cu toate acestea, s-a aplicat în cadrul modelului; analiza de sensibilitate a exclus influența tratamentului asupra supraviețuirii globale ceea ce a rezultat într-un cost per QALY în creștere, până la aproximativ £17 000,
- organizarea structurală a modelului a prevăzut că după eșecul tratamentului cu clorambucil sau bendamustină, se va utiliza o terapie cu fludarabină, ceea ce pare a fi opusă indicației autorizate pentru utilizarea bendamustinei, care specifică folosirea după eșecul terapiei cu fludarabină; rugați să comentați, experții clinicieni au avut păreri și răspunsuri diferite; propunerea ipotezei pentru ambele brațe ale studiului a redus considerabil posibilitatea apariției unui bias de analiză,
- analiza de sensibilitate suplimentară a fost realizată pentru a testa rata de răspuns la clorambucil, considerată mică în studiul pivot comparativ cu alte studii pentru LLC; analiza a indicat că rezultatele au fost relativ robuste,
- pacienții înrolați în studiul clinic au fost mai tineri și mai în formă decât cei tratați cu bendamustină în practica clinică; totuși, analizele de subgrup au indicat un raport cost-eficacitate pentru bendamustină, similar la pacienți în vârstă, care prezintă un statut de performanță mai slab,
- unele ipoteze utilizate în model sunt discutabile, de exemplu frecvența transfuziilor de sânge; analiza de sensibilitate a indicat că invalidarea acestor ipoteze nu a influențat decisiv rezultatele.

S-a considerat că modelul economic este valid.

Informații privind tratamentul leucemiei limfatice cronice conform ghidurilor clinice și protocoalelor terapeutice

În ghidul clinic publicat de Societatea Europeană de Oncologie, ESMO, în anul 2010, sunt recomandate următoarele scheme terapeutice pentru tratamentul LLC stadiile Binet simptomatice A și B respectiv stadiul C:



❖ **tratament de primă linie**

- fludarabină în asociere cu ciclofosamidă și rituximab,
- clorambucil, în prezența unor comorbidități relevante,
- analogi purinici în doze mici:
 - fludarabină + ciclofosamidă,
 - pentostatin + ciclofosamidă+rituximab sau bendamustină

❖ **terapie de linia a doua**

- dacă boala recidivează după mai mult de 12 luni de la administrarea tratamentului inițial- se va relua schema inițială, ca tratament de linia a doua,
- dacă recidiva se înregistrează la mai puțin de 12 luni de la terapia inițială sau la 24 de luni după imunochimioterapie, ori boala nu răspunde la monoterapia din prima linie se recomandă:
 - ✓ alemtuzumab urmat de transplant alogen de celule stem pentru pacienții apți din punct de vedere fizic,
 - ✓ fludarabina+ciclofosamidă+rituximab dacă boala a recidivat sau pacienții sunt refractari la tratamentul de primă linie cu agenți alchilanți,
 - ✓ scheme terapeutice cu alemtuzumab sau bendamustină dacă bolnavii nu sunt apți fizic și în lipsa deleției 17p; se pot utiliza ofatumomab sau rituximab în asociere cu steroizi, în doze mari,
 - ✓ alemtuzumab pentru pacienți care nu sunt apți fizic cu deleție 17p.

Medicamente comparator pentru bendamustină considerate relevante în practica medicală din Scoția

Clorambucil este un medicament comparator pentru bendamustină, considerat relevant în practica clinică din Scoția.

Alemtuzumab este autorizat pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu LLC cu celule B, pentru care chimioterapia cu fludarabină nu este recomandată dar utilizarea este restricționată la pacienții netratați anterior, cu deleție citogenetică anormală 17p.

Sulfatul de vincristină, ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente oncologice este și el indicat în tratamentul LLC.

2.4. IQWIG

Medicamentul Bendamustinum nu a fost evaluat de autoritățile competente din Germania.

Precizăm că solicitantul, S.C. SANOFI ROMÂNIA S.R.L., a depus în dosarul de evaluare pentru medicamentul cu DCI Bendamustinum un raport de evaluare emis de autoritățile competente germane pentru DCI Idelalisib, din care se observă că bendamustina este considerat comparatorul relevant, în practica medicală din Germania. Nefiind un raport de clasă sau de evaluare tehnică pentru bendamustină, considerăm că nu poate fi acordat punctajul pentru acest criteriu.

2.5. GBA

Comitetul Federal nu a publicat pe site-ul oficial o rezoluție pentru medicamentul bendamustină.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE





Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Bendamustinum este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene, în procent de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Germania, Italia, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania, Ungaria.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

În ghidul clinic ESMO pentru leucemia limfatică cronică, tratamentul recomandat pentru stadiul avansat al patologiei include următoarele scheme [14]:

- inițierea tratamentului dacă pacienții sunt simptomatici, prezintă patologie activă (definită prin simptome B semnificative, citopenie care nu a fost determinată de un fenomen autoimun, simptome sau complicații ale limfadenopatiei, splenomegaliei sau hepatomegaliei, timp de dublare al limfocitelor < 6 luni - la pacienții cu > 30 G limfocite/l- anemie autoimună și/sau trombocitopenie care prezintă un răspuns slab la terapia convențională) [I, A],
- prezența mutației del (17 p) sau TP53 fără terapia menționată nu reprezintă o indicație pentru tratament,
- FCR – fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab, pentru pacienții activi fizic care nu prezintă probleme de sănătate grave și o funcție renală normală, fără mutație TP53 [I, A]; la pacienții în vârstă, dar încă în putere, FCR a cauzat mai multe reacții adverse severe comparativ cu **bendamustina + rituximab (BR)**, de aceea, pentru acest subgrup poate fi considerată terapia cu **BR** chiar dacă determină un nr. mai mic de remisii complete comparativ cu FCR [I, B],
- asocierea altor analogi de purină: cladribină, pentostatin a condus la o activitate similară dar nu se recomandă utilizarea acestor medicamente pentru înlocuirea fludarabinei în cadrul regimurilor FCR [II, B],
- la pacienți în vârstă care prezintă comorbidități relevante (și nu prezintă mutația TP53) se recomandă clorambucil + anticorp CD 20 (rituximab, ofatumumab sau obinutuzumab), schemă terapeutică care prelungește supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) comparativ cu terapia standard [I, A],
- dacă există mutația TP 53 se recomandă tratament cu ibrutinib, idelalisib și rituximab [V, A],
- dacă pacienții răspund la tratamentul cu inhibitor, poate fi considerat transplantul de celule stem hematopoetice [III,B],
- în patologia refractară și recidivantă, tratamentul din prima linie poate fi repetat dacă se înregistrează recidiva sau progresia bolii la 24-36 luni după chimioimunoterapie și mutația TP 53 a fost exclusă [III,B],
- dacă recidiva se constată în intervalul de 24-36 luni după chimioimunoterapie sau nu se înregistrează răspuns după tratamentul de primă-linie opțiunile recomandate sunt [III,B]:
 - agoniști BCL 2 singuri sau în asociere cu înrolarea pacienților într-un studiu clinic,
 - ibrutinib (inhibitor de tirozin-kinază),
 - idelalisib (inhibitor PI3K) + rituximab,
 - alte chimioimunoterapii dacă mutația TP53 a fost exclusă,
 - transplantul autolog de celule stem hematopoetice nu este util în LLC [I,A].

În ghidul clinic publicat în anul 2016 de Rețeaua Americană pentru Cancer (National Comprehensive Cancer Network), în vigoare, tratamentele recomandate pentru leucemia limfatică cronică sunt:

- ◆ LLC fără mutații del (11q) sau del (17p)



Pacienți care prezintă fragilitate și comorbidități (nu pot tolera analogii de purină)

- obinituzumab + chlorambucil
- rituximab + chlorambucil
- rituximab
- corticosteroizi în doze mari
- chlorambucil

Terapia de primă linie

- pacienți cu vârsta ≥ 70 de ani sau mai tineri, care prezintă comorbidități
 - obinituzumab + chlorambucil
 - rituximab+chlorambucil
 - **bendamustină (70 mg/m² în ciclul I cu creșterea dozei la 90 mg/m² dacă este tolerată) ± rituximab**
 - ciclofosamidă, prednison ± rituximab
 - fludarabină ± rituximab
 - cladribină
 - chlorambucil
- pacienți cu vârsta < 70 de ani sau mai în vârstă, care nu prezintă comorbidități semnificative
 - chimioimunoterapie
 - ◆ FCR – fludarabină, ciclofosamidă, rituximab,
 - ◆ FR- fludarabină, rituximab
 - ◆ PCR – pentostatin, ciclofosamidă, rituximab
 - ◆ **bendamustină ± rituximab**
 - ◆ obinituzumab + chlorambucil.

Terapia bolii recidivante

- reluarea tratamentului utilizat în prima linie până la obținerea unui răspuns de scurtă durată
- răspuns de scurtă durată la pacienți cu vârsta ≥ 70 de ani (nu se recomandă repetarea tratamentului folosit)
 - ibrutinib
 - idelalisib + rituximab
 - chimioimunoterapie
 - ◆ doze reduse de FCR,
 - ◆ doze mici de PCR,
 - ◆ **bendamustină ± rituximab**
 - ◆ alemtuzumab ± rituximab
 - ◆ doze crescute de rituximab (categoria 2B)
- răspuns de scurtă durată la pacienți cu vârsta < 70 de ani sau mai în vârstă, care nu prezintă comorbidități semnificative (nu este recomandată repetarea tratamentelor anterioare)
 - ibrutinib
 - idelalisib + rituximab
 - chimioimunoterapie



-
- FCR,
 - PCR,
 - **bendamustină ± rituximab**
 - fludarabină + alemtuzumab
 - RCHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison)
 - OFAR (oxaliplatină, fludarabină, citarabină, rituximab)
 - ofatumumab
 - lenalidomidă ± rituximab
 - alemtuzumab ± rituximab
 - metilprednisolon în doze mari (HDMP) + rituximab
- ◆ LLC cu mutație del (17p)
Tratament de primă linie (în ordine alfabetică)
- alemtuzumab ± rituximab
 - FCR
 - FR
 - HDMP + rituximab
 - ibrutinib
 - obinutuzumab + chlorambucil
- Terapia bolii refractare, recidivante
- alemtuzumab ± rituximab
 - RCHOP
 - CFAR (ciclofosamidă, fludarabină, alemtuzumab, rituximab)
 - HDMP + rituximab
 - ibrutinib
 - idelalisib + rituximab
 - lenalidomide ± rituximab
 - oftumumab
 - OFAR
- ◆ LLC cu mutație del (11q)
Tratament de primă linie
- pacienți cu vârsta ≥ 70 ani sau mai tineri, care prezintă comorbidități
 - obinutuzumab + chlorambucil
 - rituximab + chlorambucil
 - **bendamustină (70 mg/mm² în ciclul I cu creșterea dozelor până la 90 mg/mm² dacă este tolerat) ± rituximab**
 - ciclofosamidă, prednison ± rituximab
 - doze mici de FCR
 - rituximab
 - chlorambucil
 - pacienți cu vârsta < 70 de ani sau mai în vârstă care nu prezintă comorbidități semnificative
 - chimioimunoterapie
 - FCR
-



- **bendamustină** ± rituximab
- PCR
- obinutuzumab + chlorambucil

Terapia bolii refractare, recidivante

- răspuns prelungit – reluarea tratamentului din prima linie terapeutică până la obținerea unui răspuns de scurtă durată
- răspuns de scurtă durată la pacienții cu vârsta ≥ 70 ani (nu se recomandă reluarea terapiei)
 - ibrutinib
 - idelalisib+rituximab
 - chimioimunoterapie
 - doze mici de FCR
 - doze mici de PCR
 - **bendamustină** ± rituximab
 - HDMP + rituximab
 - Rituximab + chlorambucil
 - ofatumumab
 - lenalidomidă ± rituximab
 - alemtuzumab ± rituximab
 - doze mari de rituximab (categoria 2B)
- răspuns de scurtă durată pentru pacienți cu vârsta < 70 de ani sau mai în vârstă care nu prezintă comorbidități semnificative (reluarea tratamentului nu este recomandată)
 - ibrutinib
 - idelalisib+rituximab
 - chimioimunoterapie
 - FCR
 - PCR
 - **bendamustină** ± rituximab
 - fludarabină + alemtuzumab
 - RCHOP
 - OFAR
 - ofatumumab
 - lenalidomidă ± rituximab
 - alemtuzumab ± rituximab
 - HDMP + rituximab

Date privind costurile terapiei

Medicamente utilizate în tratamentul leucemiei limfactice cronice pentru care au fost elaborate protocoale terapeutice, aprobate prin Ordinul ministrului Sănătății Publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări Sociale de Sănătate nr. 1301/500/2008, în vigoare la data întocmirii prezentului raport sunt următoarele:

- 1) fludarabinum, indicat în „*leucemia limfatică cronică cu celule B, boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetentă*”; Fludara se utilizează în monoterapie sau asociere cu ciclofosamidă pentru:



- tratamentul inițial al LLC,
 - pacienții diagnosticați cu LLC la care boala nu a răspuns sau a progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puțin un agent alchilant,
 - la schema fludarabina + ciclofosamidă se poate asocia și alemtuzumab (anticorp monoclonal) pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară,
 - pacienți care prezintă comorbidități doza de fludarabină poate fi redusă;
- 2) rituximabum, indicat în *„leucemia limfatică cronică netratată anterior sau dacă au fost înregistrate recăderi, în asociere cu chimioterapie”*;
- 3) ofatumumab, indicat în:
- *leucemia limfatică cronică netratată anterior* – pentru pacienții care nu au primit tratament anterior și care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină – ofatumumab + clorambucil sau bendamustină;
 - *leucemia limfatică cronică refractară* – la pacienții refractari la tratamente cu fludarabină și alemtuzumab;
 - *leucemia limfatică cronică recidivată* – ofatumumab + fludarabină și ciclofosamidă;
- 4) ibrutinibum, indicat:
- *„ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică netratată anterior;*
 - *ca monoterapie sau în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) în tratamentul pacienților adulți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară”*,
- 5) obinutuzumab, indicat *„în asociere cu clorambucil pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă”*;
- 6) chlorambucilum, indicat în *„schemele de tratament ale leucemiei limfocitare cronice”*.

Solicitantul a propus ca medicament comparator pentru bendamustină, rituximabul.

Medicamentul rituximab este rambursat pentru administrarea în asociere cu chimioterapia, pentru LLC netratată anterior sau după recăderi. Considerăm că acest medicament nu se adresează aceluiași segment populațional ca bendamustina, respectiv tratament de primă linie al LLC (stadiul B sau C Binet) numai pentru pacienții la care nu este indicată chimioterapia cu fludarabină. Rituximab nu este un medicament comparator relevant pentru bendamustină în leucemia limfatică cronică.

Dintre toate medicamentele recomandate pentru tratamentul LLC, ofatumumab se adresează aceluiași segment populațional ca și bendamustina- pacienți care nu au primit tratament anterior și nu sunt eligibili pentru chimioterapia cu fludarabină- prezintă un mod de administrare similar și un efect farmacodinamic principal, final, de reducere a numărului limfocitelor. Ofatumumab este un medicament comparator relevant pentru bendamustină.

Ofatumumab

Arzerra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (Novartis Europharm Limited - Marea Britanie) este condiționat în cutii cu 3 flacoane din sticlă x 5ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (100mg ofatumumab) care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 3017,81 lei.



Arzerra 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (Novartis Europharm Limited - Marea Britanie) este condiționat în cutii cu un flacon din sticlă x 50ml (20mg/ml) concentrat pentru soluție perfuzabilă + 2 seturi de extensie care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 9855,18 lei.

Conform RCP-ului, pentru LLC netratată anterior, doza de ofatumumab recomandată și schema de administrare sunt:

- ciclul 1: 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8,
- ciclurile ulterioare (până la obținerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri): 1000 mg în ziua 1 la fiecare 28 de zile. Fiecare ciclu durează 28 zile. Numărătoarea începe din ziua 1 a ciclului.

Costul celor 12 cicluri de tratament (maximul de administrări, conform RCP) este:

- 123 729, 39 lei (3017,81 lei/Z1 + 1005,93 lei/flacon x 10 flacoane în Z8 + 1005,93 lei/flacon x 10 flacoane x 11 administrări), cu flacoane care conțin 100 mg ofatumumab,
- 121 279,97 lei (3017,81 lei + 9855,18lei/flacon + 9855,18 lei/flacon x 11 administrări), cu flacoane de 100 mg și 1000 mg ofatumumab.

Bendamustinum

Bendamustina Zentiva 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (S.C. SANOFI ROMÂNIA S.R.L.) este condiționată în cutii cu 5 flacoane din sticlă brună, cu capacitate de:

- 25ml cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 25mg clorhidrat de bendamustină, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 1083,26 lei și
- 50ml cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 100mg clorhidrat de bendamustină, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 4120,53 lei.

Conform RCP-ului, bendamustina se administrează în leucemia limfatică cronică ca monoterapie în doze de 100 mg/m² suprafață corporală în zilele 1 și 2; la intervale de 4 săptămâni. Nu este precizată durata tratamentului.

Pentru calculul costului terapiei am considerat o perioadă de 12 cicluri, concordantă cu durata maximă a tratamentului cu ofatumumab.

Un adult cu o înălțime medie de 175 cm și greutate corporală de 70 kg are o suprafață corporală de 1,85 m², deci doza de bendamustină este 100 x 1,85 = 185 mg, respectiv 2 flacoane de 100 mg (sau 8 flacoane de 25 mg) pentru fiecare administrare.

Costul tratamentului cu bendamustină pentru 12 cicluri terapeutice este:

- 20 798,4 lei [216,65 lei/flacon x 8 flacoane (Z1 și Z2) x 12 cicluri], dacă se utilizează flacoanele cu 25 mg bendamustină,
- 19 778,4 lei [824,10 lei/flacon x 2 flacoane (Z1 și Z2) x 12 cicluri], dacă se folosesc flacoanele cu 100 mg bendamustină.

Din compararea costurilor celor două terapii se observă că terapia bendamustină are un **cost mai mic** cu 83,69% (bendamustină 100 mg, ofatumumab 1000 mg) respectiv cu 83,19% (bendamustină 25 mg și ofatumumab 100 mg) comparativ cu tratamentul ofatumumab.



5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	30
1.2. NICE/SMC – recomandat fără restricții	15	
1.3. IQWIG/G-BA - nu a fost evaluat	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 țări	25	25
3. Costurile terapiei –impact bugetar negativ	30	30
TOTAL PUNCTAJ	85 puncte	

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Bendamustinum, utilizat ca terapie pentru leucemia limfatică cronică întrunește punctajul de **admitere necondiționată** 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Bendamustinum indicat ca „*tratament de primă linie în leucemia limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la pacienții la care nu este indicată chimioterapia care conține fludarabină*”.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Bendamustină Zentiva 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă;
2. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/;
3. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Levact 2,5 mg/ml poudre por solution à diluer pour perfusion*, Avis 29 Juin 2016;
4. Institut National du Cancer, *Les cancers en France*, 2013;
5. Binet J.L. et al., *A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis*, Cancer 1981, 48:198-206;
6. Hallek M., *Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment*, Am. J. Hematology, 2013, 88:804-16;
7. Hallek M. et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*, updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines, Blood 2008, 111:5446-56;
8. Rosi D et al., *Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia*, Blood 2013, 121:1403-12;
9. Laurenti L. et al., *Bendamustine in combination with rituximab for elderly patients with previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia: A retrospective analysis of real-life practice in Italian hematology departments*, Leuk Res 2015; 39, 66-1070;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

-
10. Knauf W. Et al., *Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia by office-based haematologists in Germany – data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms: Treatment of patients with CLL in Germany*, Hematol., Oncol. 2015; 33,15-22;
 11. National Comprehensive Cancer Network, Guidelines for Professionals, 2014;
 12. National Institute for Health and Care Excellence, *Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia*, Technology appraisal guidance, TA 216 published 23 February 2011;
 13. Scottish Medicines Consortium, Advice about the status of all newly licensed medicines, *Bendamustin hydrochloride 25 mg, 100 mg powder for solution for infusion (Levact)*, 694/04 March 2011;
 14. Eichhorst B. Et al., *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015;
 15. National Cancer Comprehensive Network, NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology, *Chronic Lymphocytic Leukemia*, version 1.2016.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

