

**FÀRMAC BORTEZOMIB-Mieloma Múltiple 3<sup>a</sup> línia**  
**INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA**  
**Institut Català d' Oncologia**  
**Servei de Farmàcia. ICO Duran i Reynals**  
**1/3/2005**

**1.- Identificació del fàrmac:**

Bortezomib. Velcade® 3,5 mg pols solució injectable (manitol com excipient)  
 Laboratori Janssen Cilag.  
 Us Hospitalari. Conservació T<sup>a</sup> ambient.  
 PVL: 1.143€/vial, PVL+IVA 1.188,72€/vial

**2.- Sol·licitud:**

Per anàlisi en la CFT prèvia (acta 2004\_03) i per consens del grup de treball de MM.

**3.- Descripció farmacològica:**

**3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA**

☞ **EMEA/Espanya (12/04) i FDA (5/2003)**

- ☞ Tractament de pacients amb mieloma múltiple que han rebut prèviament al menys 2 teràpies i que presenten progressió de la malaltia demostrada en l'últim d'aquests tractaments

**3b.- Mecanisme d' acció**

Bortezomib és un nou fàrmac citotòxic que és un derivat dipèptid que inhibeix selectiva i reversiblement l'activitat del proteosoma-26S. Els següents mecanismes d' acció és relacionen amb la seva activitat en malalts amb MM:

- inducció apoptosis de cèl·lules mieloma
- inhibició de l' activació de NF- $\kappa$ B en cèl·lules de mieloma
- reducció de l' adherència de cèl·lules de mieloma a les cèl·lules estromals del moll d' ós
- bloquejar la producció i la transmissió de senyal de IL-6
- bloquejar la producció de factors angiogènics

Grup terapèutic ATC: L01XX

**3c.- Posologia**

- Dosis recomanada: 1,3mg/m<sup>2</sup> dies 1, 4, 8, 11 seguit de 10 dies de descans (dies 12-21). Aquest període de 21 dies es considera un cicle.
- Ajust de dosis per toxicitat:
  - El tractament amb bortezomib s' ha de suspendre davant de qualsevol toxicitat grau 3 o toxicitat hematològica grau 4, exclosa la neuropatia. Una vegada resolta la simptomatologia, es pot reiniciar el tractament amb reducció de dosis del 25% (es dir de 1,3 a 1mg/m<sup>2</sup> i de 1mg/m<sup>2</sup> a 0,7mg/m<sup>2</sup>)
  - En malalts que presentin dolor neuropàtic o neuropatia perifèrica relacionada amb bortezomib s' ha d' adoptar les següents mesures:

<b>Grau neuropatia perifèrica</b>	<b>Modificació posològica</b>
1 sense dolor	Cap
1 amb dolor o 2	Reduir a 1mg/m <sup>2</sup>
2 amb dolor o 3	Interrompre el tractament fins resolució de símptomes. Reiniciar a 0,7mg/m <sup>2</sup> només 1 cop per setmana
4	Stop

- Insuficiència renal: No hi han estudis. Aquest grup de malalts han de estar sotmesos a una vigilància especial ja que s'ha observat que tenen una més alta incidència d'efectes adversos
- Insuficiència hepàtica: No hi han estudis. Aquest grup de malalts han de estar sotmesos a una vigilància especial i considerar-se una reducció de dosis (en fitxa tècnica no consta com).

### 3d.- Farmacocinètica

Cap dels estudis farmacocinètics avaluats per la EMEA presenta un adient protocol de extracció de mostres, fent impossible una precisa estimació de la semivida i el aclariment de bortezumib (font Discussió Científica EMEA).

La unió a proteïnes de bortezumib és 83% i es metabolitza per oxidació als diferents isoenzims del citocrom P450 amb posterior hidroxilació. La via d'eliminació no s'ha caracteritzada en humans.

### 3e.- Efectes adversos

Descrits a l'apartat 5.

També s'ha de destacar:

- Hipotensió postural/ortostàtica. Es desconeix el mecanisme d'aquest efecte, encara que podria estar degut a neuropatia del sistema nerviós autònom.
- Insuficiència cardíaca congestiva (desenvolupament o exacerbació), que pot estar relacionada amb retenció de líquids.
- Convulsions. Descrites en malalts sense historial previ.

### 3f.- Interaccions

Estudis in vitro indiquen que bortezumib és substrate de CYP450: 3A4, 2D6, 2C19, 2C9 i 1A2 i ell es un pobre inhibidor de tots ells excepte de 2C19, on té una notable activitat.

Durant els assaigs clínics, s'ha descrit casos de hiper i hipoglucèmia en malalts diabètics que estaven amb tractament amb antidiabètics orals.

### 3g.- Contraindicacions

- Hipersensibilitat a bortezumib, al bor o als excipients
- Insuficiència hepàtica greu

### 3h.- Administració

Bolus IV per via perifèrica o central, seguit de rentat amb SF.

S'ha descrit irritació local però la seva extravasació no s'associa a dany tisular.

El fàrmac s'ha de reconstituir amb 3,5ml SF i l'estabilitat d'aquesta solució és 8 hores a t<sup>a</sup> ambient.

## 4.- Avaluació d'eficàcia:

### 4.1.- Richardson i cols-N Engl J Med 2003 (n=203) ESTUDI PIVOTAL

Assaig clínic fase 2 no comparatiu i obert.

Criteris inclusió: malalts amb MM en recaiguda o refractari (progressió durant tractament o en els 60 dies del fi del tractament), IK>60, ClCr>10ml/min, funció hepàtica normal i esperança de vida>3 mesos. El 92% dels malalts havien rebut 3 o més tractament previs (100% corticoids, 92% alquilants, 81% antraciclins, 83% talidomida, 64% transplant).

La dosi de bortezumib es la mateixa que a la fitxa tècnica: 1,3mg/m<sup>2</sup> dies 1, 4, 8 i 11 en cicles de 21 dies. Els malalts que van progressar després del 2on cicle s'afegia dexametasona (20mg) el dia abans i després del bortezumib, però no es descriu el % de malalts que tenen que rebre dexametasona.

Variable % (IC95%)	N Engl J Med	Auditoria FDA
CR (Criteris Blade, immunofixació negatiu) % (IC95%)	4% (IC95% 1-7)	2,7 (1-6)
CR (immunofixació positiu) % (IC95%)	6,2 (3-11)	6,4 (3-11)
PR % (IC95%)	9,8 (6-15)	10,1 (6-15)
Resposta global (PR+CR) % (IC95%)	27 (21-34)	27,7 (21-35)
Durada resposta (mesos)	12	
Supervivència (mesos)	16	

#### 4.2.- Jagannath-Br J Haematol 2004 (n=54)

Assaig clínic fase 2 comparatiu (dosis 1,3mg/m<sup>2</sup> vs 1mg/m<sup>2</sup>), obert.

Criteris inclusió: malalts amb MM en recaiguda o refractari (mitja de tractaments previs 3).

També en aquest estudi els malalts que van progressar després del 2on cicle s'afegia dexametasona (20mg) el dia abans i després del bortezomib o si al quart cicle presentaven estabilització de la malaltia. Aquesta addició es va produir en el 57% dels malalts amb dosis 1mg/m<sup>2</sup> i en 46% dels malalts amb dosis 1,3mg/m<sup>2</sup>.

Variable % (IC90%)	1,3mg/m <sup>2</sup> (n=26)		1mg/m <sup>2</sup> (n=27)	
	Bortezomib	Bortezomib +Dexa	Bortezomib	Bortezomib +Dexa
CR (Criteris Blade, immunofixació negatiu) %	4 (n=1)		4 (n=1)	
CR-Bladé + CR quasi-completa (immunofixació positiu) % (IC90%)	4 (0,2-17)	4 (0,2-17)	11 (3,1-26,3)	19 (7,6-35,1)
PR % (IC90%)	35 (19,4-52,6)	46 (29,2-63,8)	19 (7,6-35,1)	19 (7,6-35,1)
Resposta global (PR+CR) % (IC90%)	38 (22,6-56,4)	50 (32,7-67,3)	30 (15,7-47,1)	37 (21,7-54,7)

El major efecte global de la dosis alta es deu a les PR, ja que el grup de dosis baixa presenta un més alt percentatge de remissions completes o quasi-completes.

#### 4.3.- Richardson i cols-Estudi APEX (n=669)

Estudi presentat a congres però encara no publicat.

Assaig clínic fase 3 randomitzat i obert que avalua l'eficàcia de bortezomib versus dexametasona dosis alta (40mg). Temps a la progressió (TTP) és la variable principal, encara que també s'avalua supervivència global (SG) i resposta

Criteris inclusió: malalts amb MM que han recaigut després de 1-3 línies prèvies.

Resultats:

Variable	Bortezomib (n=333)	Dexametasona (n=336)	
TTP (variable principal) (mesos)	6,2	3,5	p>0,05
SG a 1 any	80%	66%	NNT=7,14
RC (immunofixació negatiu)	6%	1%	NNT=20
Resposta global (RC+RP)	38%	18%	NNT=5
Efectes adversos greus (>3)	66%	56%	NNH=10
Abandonaments per toxicitat	22%	23%	

En base a aquest estudi la FDA ha acceptat a revisió la indicació en malalts que han rebut com a mínim 1 tractament previ.

#### 5.- Avaluació de seguretat:

En base a l'estudi Richardson-N Engl J Med (>5%):

Efecte advers (%)	Grau 3	Grau 4
Trombocitopènia	28	3
Neuropatia perifèrica	12	0
Fatiga	12	0
Neutropenia	11	3
Vòmits	8	<1
Anèmia	8	0
Deshidratació	7	0
Diarrea	7	1
Dolor	7	0

El 39% dels malalts van poder rebre el tractament complert (8 cicles).

## 6.- Avaluació econòmica:

### 6a.- Cost tractament

Per una SC 1,7m2 correspondria una dosi de 2,21mg, es dir 1 vial de 3,5mg, 1.188,72€, si no es reaprofitia.

Cost cicle (dies 1,4,8,11)	4.754,88€
Cost tractament complet (cada 21 dies, 8 cicles)	28.529,28€

Cost comparatiu amb alternatives:

Fàrmac	Cost 6 mesos (€)
Bortezomib	28.529
Talidomida-Pharmion	
200mg/dia	8.352
800mg/dia	33.408
Dexametasona dosis alta	150

### 6b.- Cost-eficàcia incremental

En base a l' estudi Richardson-APEX:

- Anàlisi amb NNT de supervivència a 1 any:

Cost Bortezomib	Cost Dexametasona dosis alta	NNT	Cost per un pacient més que sobreviu a l' any
28.529,28€	150€	7,14	202.628,€ (33.715.282ptes)

- Anàlisi amb TTP:

	Cost	TTP	Cost /mes sense progressió
Bortezomib	28.529,28€	6,2 mesos	10.511€
Dexametasona dosis alta	150€	3,5 mesos	(1.748.899 ptes)

### 6c.- Estudis farmacoeconomicos publicats

Només hi ha un article publicat, però del que només es disposa de l' abstract.

L' estudi avalua el cost-efectivitat de bortezomib en MM en recaiguda o refractari versus el millor suport o versus talidomida utilitzant les dades dels 2 estudis fase 2 i un "panel Delphi" de líders del mieloma. Els autors indiquen que els resultats mostren que bortezomib és cost-efectiu (cost/any vida guanyada) respecte el millor suport i versus talidomida.

## 7.- Bibliografia:

- Ficha Tecnica Velcade.
- EMEA. CMPM/1661/04 Velcade.
- FDA/MPI Finalized US Package Insert. May 13 2003.
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Application Number 21-602. NDA 21-602 Velcade (bortezomib). Clinical NDA Review.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2004.
- Richardson P, Barlogie B, Berenson J i cols. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med 2003; 348: 2609-17.
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson J i cols. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol 2004; 127: 165-172.
- Mitchell B. The proteasome-An emerging therapeutic target in cancer. N Engl J Med 2003; 348: 2597.
- Richardson P i cols. Bortezomib versus dexamethasone for the treatment of patients with relapsed multiple myeloma: a randomized phase 3 trial. The APEX study group. (ASH 2004) Blood 2004; 104: 11: abstract 336.5.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. N Eng J Med 2004; 351: 1860-73.
- Talidomida. Informe per la Comissio Farmacoterapeutica 15/10/2004. Institut Català d' Oncologia.
- Bortezomib. Informe Comision de Farmacia y Terapeutica 7/1/2005. Hospital Universitario Virgen del Rocio.