

# BORTEZOMIB

## Mieloma Múltiple

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia  
Data 26/03/2009

Informe complementari a l' Informe de Bortezomib en MM refractari o en recaiguda en 3<sup>a</sup> Línea avaluat en la Comissió Farmacoterapèutica ICO-Coorp de l'1/03/2005.

### 3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Bortezomib.

**Nom comercial:** Velcade®.

**Laboratoris:** Janssen-Cilag.

**Grups terapèutics:** Altres agents antineoplàsics. Codi ATC: L01 XX32.

**Condicions de conservació i caducitat:** Temperatura < 30°C i protegit de la llum. Caducitat <5 anys.

**Via d' administració:** Endovenosa.

**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari (UH).

**Via de registre:** En MM: Centralitzat-EMEA i FDA. En Limfoma Mantell: FDA.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+IVA)
Velcade® Vial 3,5mg Pólvores Liofilitzades	Caixes amb 1 vial	8209101	1.188,72 €

### 4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

#### 4a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

##### ➤ FDA

##### Mieloma Múltiple:

- **Maig/2003.** Aprovació dintre del "Programa d'Aprovacions Accelerades". Velcade®: indicat en el tractament de pacients amb MM que hagin rebut, com a mínim, 2 línies de tractament prèvies i que presentin progressió de la malaltia després de l'última teràpia.
- **Març/2005.** Extensió de la indicació segons resultats de l'assaig clínic APEX. Velcade®: indicat pel tractament de pacients amb MM que hagin rebut, com a mínim, 1 línia prèvia de tractament.
- **Maig/2007.** Extensió de la indicació de Doxil®: indicada en combinació amb bortezomib en el tractament de MM en progressió en pacients que hagin rebut, com a mínim, 1 línia prèvia de tractament que no hagi inclòs bortezomib. Aquesta indicació no apareix en la fitxa tècnica de Velcade®, revisada en Juny/2008.
- **Juny/2008.** Extensió de la indicació segons resultats de l'assaig clínic VISTA. Velcade®: indicat en el tractament de pacients amb MM.

- Inclou la combinació amb melfalà i prednisona en pacients no tractats prèviament.
- Inclou la monoteràpia en pacients recaiguts.

**Limfoma de Mantell:**

- **Desembre/2006.** Aprovació de Velcade® pel tractament de pacients amb limfoma de mantell que hagin rebut, com a mínim, 1 línia de tractament prèvia.

➤ **EMEA/Espanya**

- **Abril/2004.** Aprovació sota "Circunstancias Excepcionales". Velcade®: indicat en monoteràpia pel tractament del MM en progressió en pacients que hagin rebut prèviament, com a mínim, 2 tractaments i que presentin progressió de la malaltia després de l'última teràpia.
- **Abril/2005.** Extensió de la indicació segons resultats d'assaig clínic APEX . Velcade®: indicat en monoteràpia pel tractament del MM en progressió en pacients que hagin rebut, com a mínim, 1 línia prèvia de tractament i que hagin estat sotmesos o no siguin candidats a TMO.
- **Novembre/2007.** Extensió de la indicació de Caelyx®: indicat en combinació amb bortezomib en el tractament de MM en progressió en pacients que hagin rebut, com a mínim, 1 línia prèvia de tractament i que hagin estat sotmesos o no siguin candidats a TMO. Aquesta indicació no apareix a la fitxa tècnica de Velcade®, revisada en Agost/2008.
- **Agost/2008.** Extensió de la indicació segons resultats d'assaig clínic VISTA. Velcade® en combinació amb melfalà i prednisona està indicat en el tractament de pacients amb MM no tractats prèviament i que no són candidats a rebre tractament amb altes dosis de QT previ TMO.

**4b.- Mecanisme d'acció**

Bortezomib és un fàrmac citotòxic que inhibeix selectiva i reversiblement l'activitat del proteosoma-26S.

**4c.- Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada**

- **MM en Combinació amb Melfalà i Prednisona (Indicació Avaluada)**

Posologia inicial recomanada:

- Bortezomib en combinació amb melfalà i prednisona oral s'administra durant 9 cicles. Cada cicle de tractament compren 6 setmanes.  
Cicles 1-4: Bortezomib s'administra 2 cops a la setmana (dies 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32).  
Cicles 5-9: Bortezomib s'administra 1 cop a la setmana (dies 1, 8, 22 i 29).  
Esquema de dosificació de Bortezomib en combinació amb Melfalà i Prednisona:

<b>Velcade®-2 Cops/Setmana-CICLES 1-4</b>						
<b>Fàrmacs</b>	<b>Setmana 1</b>	<b>Setmana 2</b>	<b>Setmana 3</b>	<b>Setmana 4</b>	<b>Setmana 5</b>	<b>Setmana 6</b>
<b>B 1,3mg/m<sup>2</sup>/dia IV</b>	Dia 1 i 4	Dia 8 i 11	Descans	Dia 22 i 25	Dia 29 i 32	Descans
<b>M 9mg/m<sup>2</sup>/dia OR P 60mg/m<sup>2</sup>/dia OR</b>	Dia 1, 2, 3 i 4	--	Descans	--	--	Descans

Velcade® -1 Cop/Setmana-CICLES 5-9						
Fàrmacs	Setmana 1	Setmana 2	Setmana 3	Setmana 4	Setmana 5	Setmana 6
B 1,3mg/m <sup>2</sup> /dia IV	Dia 1	Dia 8	Descans	Dia 22	Dia 29	Descans
M 9mg/m <sup>2</sup> /dia OR P 60mg/m <sup>2</sup> /dia OR	Dia 1, 2, 3 i 4	--	Descans	--	--	Descans

B: Bortezomib, M: Melfalà i P: Prednisona.

Ajustaments de la posologia inicial recomanada:

Abans d'iniciar un nou cicle de tractament cal:

- Recompte plaquetes  $\geq 70 \times 10^9/L$
- Recompte ANC  $\geq 1 \times 10^9/L$
- Les toxicitats no hematològiques han d'estar resoltes a Grau 1 o situació inicial

**Recomanacions de dosificacions de Velcade® en cicles posteriors (Taula 1):**

Toxicitat Hematològica durant un cicle	Modificació posològica
Si en cicle anterior s'observa: Neutropènia Grau 4 perllongada o Trombocitopènia o Trombocitopènia amb hemorràgia	Considerar una reducció de la dosi de Melfalà d'un 25% en el cicle posterior
Si en una dosi diària de Bortezomib el recompte de plaquetes $\leq 30 \times 10^9/L$ o ANC $\leq 0,75 \times 10^9/L$ (un altre dia diferent a l'1)	Suspendre la dosi de Bortezomib
Si en un cicle es suspelen vèries dosis de Bortezomib ( $\geq 3$ dosis durant l'administració de 2 dosis setmanals o $\geq 2$ dosis durant l'administració setmanal)	Reduir la dosi de Bortezomib en un nivell de dosi 1 (d'1,3mg/m <sup>2</sup> /dia a 1mg/m <sup>2</sup> /dia o d'1mg/m <sup>2</sup> /dia a 0,7mg/m <sup>2</sup> /dia)
Altres Toxicitats	Modificació posològica
Toxicitats NO Hematològiques Grau $\geq 3$	Suspendre el tractament amb Bortezomib fins que els símptomes de la toxicitat estiguin resolts a Grau 1 o a la situació inicial. Posteriorment, es pot iniciar de nou Bortezomib amb una reducció del nivell de dosi 1 (d'1,3mg/m <sup>2</sup> /dia a 1mg/m <sup>2</sup> /dia o d'1mg/m <sup>2</sup> /dia a 0,7mg/m <sup>2</sup> /dia).
En el cas de dolor neuropàtic relacionat amb Bortezomib i/o la neuropatia perifèrica	Mantenir i/o modificar la pauta de Bortezomib segons Taula 2.

- **MM en Monoteràpia (Indicació No Avaluada)**

Posologia inicial recomanada:

- Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup>/dia, 2 vegades a la setmana durant 2 setmanes (dies 1, 4, 8 i 11) seguits d'un període de descans de 10 dies (dies 12-21). Cicles de tractament de 3 setmanes.

Cal respectar els intervals de, com a mínim, 72 hores entre dosis consecutives de Velcade®.

En els pacients que presentin resposta completa confirmada, es recomana l'administració de 2 cicles addicionals de Velcade® després de la confirmació.

En els pacients que responguin, però que no aconseguen una remissió completa, es recomana l'administració d'un total de 8 cicles de tractament amb Velcade®.

Actualment, les dades relatives a la repetició del tractament amb Velcade® són limitades.

Ajustaments de la posologia inicial recomanada:

Suspendre el tractament amb Velcade® en cas d'aparició de qualsevol toxicitat no hematològica grau 3 o de toxicitat hematològica grau 4, excepte la neuropatia.

Un cop resolt el quadre de toxicitat, reiniciar el tractament amb una reducció de la dosi del 25% (d'1,3 a 1mg/m<sup>2</sup>/dia ó d'1 a 0,7mg/m<sup>2</sup>/dia).

Si la toxicitat no es resolt o si reapareix amb una dosi més baixa, cal considerar la suspensió definitiva del tractament, excepte si el benefici clínic supera el risc.

**Recomanacions de dosificacions de Velcade® en cas de Neuropatia relacionada (Taula 2):**

NEUROPATIA associada a VELCADE®	
Gravetat Neuropatia	Modificació posològica
Grau 1 (parestèsia, feblesa i/o pèrdua de reflexes) sense dolor o pèrdua de la funció	Cap
Grau 1 amb dolor o Grau 2 (interferint en la funció, però no amb les activitats habituals)	Reduir a 1mg/m <sup>2</sup> /dia
Grau 2 amb dolor o Grau 3 (interferint amb les activitats habituals)	Interrompre el tractament fins a la resolució dels símptomes de toxicitat. Posteriorment, reiniciar el tractament amb dosi reduïda de 0,7 mg/m <sup>2</sup> /dia i modificar la pauta de tractament a una administració setmanal
Grau 4 (neuropatia sensorial que incapacita o neuropatia motora que posa en perill la vida o condueix a paràlisi). I/o neuropatia neurovegetativa greu	Suspènre el tractament definitivament

#### Administració:

- Reconstituir el vial de Velcade® amb 3,5mL de SSF.
- Administrar la solució reconstituïda en bolus endovenós de 3-5 segons a través de CVC o CVP. Rentar la via d'administració amb SSF.

#### 4d.- Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles en l'Hospital.

L'ICO, a través del Grup de Treball de Mieloma Múltiple constituït per recomanació de la Comissió Farmacoterapèutica, disposa d'una Guia de les Opcions Terapèutiques en Mieloma Múltiple en Pacients Refractoris o en Recaiguda (última versió editada: desembre/2005). Aquesta guia ha estat revisada durant l'any 2008 i està pendent de la seva actualització definitiva, al llarg de l'any 2009, amb l'edició de l'ICO-Praxis de MM. Per altra banda, i de forma paral·lela, la Comissió Farmacoterapèutica també ha avaluat altres opcions terapèutiques recentment aparegudes en el maneig d'aquesta patologia.

A continuació, presentem les opcions terapèutiques habitualment utilitzades en el tractament de pacients amb MM, així com les opcions terapèutiques més recentment aprovades per FDA/EMEA en aquesta patologia:

- MM en pacients no tractats prèviament, 1<sup>a</sup> línia de tractament, no candidats a TMO (Indicació Avaluada)

Característiques comparades amb altres medicaments similars			
Nom-Esquema	MP	BMP	Tal-MP
Presentació	Melfalà Comp 2 mg Prednisona Comp 50, 10 i 5 mg	Bortezomib Vials 3,5mg Melfalà Comp 2 mg Prednisona Comp 50, 10 i 5 mg	Talidomida Càps 50 mg Melfalà Comp 2 mg Prednisona Comp 50, 10 i 5 mg
	<b>Tractament Estàndard</b>	<b>Indicació aprovada FDA/EMEA</b>	<b>Indicació aprovada EMEA</b>
Posologia	M 9mg/m <sup>2</sup> /dia OR, dies 1-4 P 60mg/m <sup>2</sup> /dia OR, dies 1-4  Cicles de 6 setmanes Màxim: 9 Cicles	B 1,3mg m <sup>2</sup> /dia IV Cicles 1-4: dies 1, 4, 8, 11, 22, 25, 59 i 32 Cicles 5-9: dies 1, 8, 22 i 29 M 9mg/m <sup>2</sup> /dia OR, dies 1-4 P 60mg/m <sup>2</sup> /dia OR, dies 1-4 Cicles de 6 setmanes Màxim: 9 Cicles	Tal 200mg/dia OR M 0,25mg/kg/dia OR, dies 1-4 P 2mg/kg/dia OR, dies 1-4  Cicles de 6 setmanes Màxim: 12 Cicles
Característiques diferencials	Recepta CATSALUT	B: Ús Hospitalari M i P: Recepta CATSALUT	Tal: Ús Compassiu M i P: Recepta CATSALUT

- MM en pacients no tractats prèviament, 1<sup>a</sup> línia de tractament, candidats a TMO

Característiques comparades amb altres medicaments similars			
Nom-Esquema	VAD (Adriamicina/Vincristina/Dexametasona)	VBCMP/VBAD (Vincristina/Carmustina/Ciclofosfamida/Melfalà/Prednisona) (Vincristina/Carmustina/Adriamicina/Dexametasona)	Talidomida +Dexametasona <b>Indicació aprovada a FDA</b>
Presentació	Adriamicina Vials 50 mg Vincristina Vials 2mg Dexametasona Comp 40 mg	Adriamicina Vials 50 mg Carmustina Vials 100 mg Vincristina Vials 2mg Ciclofosfamida Vials 1 g Melfalà Comp 2 mg Prednisona Comp 50, 10 i 5 mg Dexametasona Comp 40 mg	Talidomida Càps 50 mg Dexametasona Comp 40 mg
Posologia	Adm 9mg/m <sup>2</sup> /dia IV dies 1-4 Vnc 0,4mg/dia IV dies 1-4 Dexa 40mg/dia OR dies 1-4, 9-12 i 17-20 Cicles de 28 dies	Alternància VBCMP i VBAD Interval d'alternància de cada 5 setmanes Protocol PETHEMA	Tal: 200mg/dia OR Dexa 40mg/dia OR dies 1-4, 9-12 i 17-20 Cicles de 28 dies
Característiques diferencials	Adm i Vnc: Ús Hospitalari Dexa: F. Magistral (Disp. Hosp.)	Adria, Vnc, Ciclo: Ús Hospitalari Carm: Estranger M, P: Recepta CATSALUT Dexa: F. Magistral (Disp. Hosp.)	Tal: Ús Compassiu Dexa: F. Magistral (Disp. Hosp.)

- MM en pacients tractats prèviament, refractaris o en recaiguda, 2<sup>a</sup> línia de tractament o posteriors

Característiques comparades amb altres medicaments similars			
Nom-Esquema	Bortezomib <b>Indicació aprovada FDA/EMEA</b>	Lenalidomida + Dexametasona 40mg <b>Indicació aprovada FDA/EMEA</b>	Adriamicina Liposomal-PEG + Bortezomib <b>Indicació aprovada FDA/EMEA</b>
Presentació	Bortezomib Vial 3,5 mg Liof	Lenalidomida Càps 25, 15, 10 i 5mg Dexametasona Comp 40 mg	Adriamicina Liposomal-PEG Vial 20mg Velcade® Vial 3,5 mg Liof
Posologia	1,3 mg/m <sup>2</sup> IV 5 seg, dies 1, 4, 8 i 11 Cicles de 21 dies	Len 25mg/dia OR x 21 dies Cicles 1-4: Dexa 40mg/dia OR dies 1-4, 9-12, 17-20 Cicles post.: Dexa 40mg/dia OR dies 1-4 Cicles de 28 dies	B 1,3 mg/m <sup>2</sup> IV 5 seg, dies 1, 4, 8 i 11 Adria Lip 30mg/m <sup>2</sup> IV dia 4 Cicles de 21 dies
Característiques diferencials	B: Ús Hospitalari	Len: Ús Hospitalari (CATSALUT) Dexa: F. Magistral (Disp. Hosp.)	Adria Lip-PEG, B: Ús Hospitalari

## 5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

### 5a.- Assaigs clínics disponibles en la indicació clínica avaluada

De la bibliografia revisada sobre Bortezomib i MM en 1<sup>a</sup> línia de tractament, s' ha trobat un únic assaig clínic:

- Assaig clínic Fase III, prospectiu, multicèntric, comparatiu i randomitzat:
  - **Estudi MMY-3002 (EMEA) (Estudi VISTA)** assaig dissenyat per tal d' avaluar l' eficàcia i seguretat de la combinació de Bortezomib-Melfalà-Prednisona (BMP) vs Melfalà-Prednisona (MP) en pacients amb MM no tractats prèviament i no candidats a TMO (*San Miguel i cols, N Engl J Med 2008*).

## ASSAIG PIVOTAL

### Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma

Estudi MMY-3002 (VISTA): *San Miguel i cols. N Engl J Med, 2008; 359: 906-917.*

- **Disseny:** Fase III, prospectiu, multicèntric, comparatiu, randomitzat (1:1) i obert. L'estudi va constar de 3 fases: fase de pre-randomització (screening), fase de tractament obert i fase de seguiment post-tractament.
- **Número de pacients:** 682 pacients randomitzats (des de Desembre-2004 fins a Setembre-2006). Participació de 151 hospitals i 22 països en Europa, Amèrica del Nord i Sud i Àsia. Data cut-off per la 3era anàlisi intermitja: 15 de Juny de 2007. Dels 682 pacients (població ITT), 677 varen rebre tractament (població seguretat) i 668 varen ser inclosos en l'avaluació de resposta. Edat promig 71 anys (48-91) (fonamentalment,  $\geq 65$  anys (96,5%)), 50% homes/dones.
- **Criteris d'inclusió:** Pacients amb **MM de nou diagnòstic, no tractats**, simptomàtics o asimptomàtics però amb alteracions en òrgans o teixits relacionats amb la malaltia, i **no candidats a TMO**, ja bé per edat  $\geq 65$  anys o bé, en pacients  $< 65$  anys, per presència de condicions de comorbiditat important que contraindiquessin el TMO.
- Branques de tractament ben equilibrades mitjançant randomització (1:1) i estratificació segons concentracions basals de  $\beta 2$ -microglobulina i d'albumina (ambdós factors pronòstic independents en MM no tractat) i segons la regió.
- **Criteris d'exclusió:** Neuropatia perifèrica Grau  $> 1$ .
- **Branques de tractament:**
  - **BMP (N=344):**
    - Cicles 1-4: Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup>/dia IV, Dies 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32  
Melfalà 9mg/ m<sup>2</sup>/dia OR, Dies 1-4  
PDN 60mg/ m<sup>2</sup>/dia OR, Dies 1-4
    - Cicles 5-9: Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup>/dia IV, Dies 1, 8, 22 i 29  
Melfalà 9mg/ m<sup>2</sup>/dia OR, Dies 1-4  
PDN 60mg/ m<sup>2</sup>/dia OR, Dies 1-4
  - **MP (N=338):**
    - Cicles 1-9: Melfalà 9mg/ m<sup>2</sup>/dia OR, Dies 1-4  
PDN 60mg/ m<sup>2</sup>/dia OR, Dies 1-4
  - **Cicles de 6 setmanes de durada.**
- **Objectiu principal:** Temps fins a la progressió (TFP).
- **Objectius secundaris:** Supervivència Global (SG), Supervivència Lliure de Progressió (SLP), Resposta Global (RG), Resposta Completa (RC), Temps fins a la 1<sup>a</sup> Resposta i Durada de la Resposta.
- **Avaluació de l'eficàcia:** Determinació de M-proteïna en sèrum i orina de 24 hores (incloent test d'immunofixació) (cada 3 setmanes durant les 54 setmanes de tractament i cada 8 setmanes fins a progressió), avaluació de moll d'os, afectació òssia, documentació de plasmocitomes extramedul·lars i concentració sèrica de calci ajustada a l'albumina. Determinació de la resposta segons criteris EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). Altres variables avaluades: temps necessari pel següent tractament, incidència de complicacions relacionades amb la patologia (hipercalcèmia, alteració de la funció renal, anèmia, accidents esquelètics), taxes d'infecció Grau 3 ó 4 i reconstitució immune d'immunoglobulines normals. L'avaluació de l'eficàcia també es va analitzar en subgrups de pacients de pitjor pronòstic: edat  $\geq 75$  anys, ClCr  $< < 60$  mL/min o perfil citogenètic d'elevat risc amb translocació t(4;14), t(14;16) o deleció 17p.
- **Tipus d'anàlisi:** Anàlisi per intenció de tractar (ITT).
- **Període de tractament:** 54 setmanes (1 any), segons la durada estàndard de la teràpia amb MP (6-12 mesos).
- **Període de seguiment promig:** Fins a mort o fins a un màxim de 4,5 anys després de la randomització de l'últim pacient en l'estudi.

### Resultats Eficàcia en 3<sup>a</sup> Anàlisi (Cut-Off)

#### Estudi MMY-3002 (Estudi VISTA)

Variables Avaluades	BMP N=344	MP N=338	p	NNT
<b>Objectiu Principal: TFP (Mesos)</b>	<b>20,7</b>	<b>15,0</b>	<b>&lt;0,00001</b>	
% SG (A 1 any)	89,1%	81,8%		13,7
% SG (A 2 anys)	82,6%	69,5%	0,008	7,6
SLP (Mesos)	18,3	14,0	0,00001	
% RG (RC+RP)	71%	35%	<0,001	2,7
% RC	30%	4%	<0,001	3,8
Temps Fins a 1 <sup>a</sup> Resposta (Mesos)	1,4	4,2	*	
Temps Fins a la Millor Resposta (Mesos)	2,3	4,9	*	
Temps Fins a RC (Mesos)	4,2	5,3	*	
Durada de la Resposta (Mesos)	19,9	13,1		
Durada de la RC (Mesos)	24,0	12,8		
Durada de la RP (Mesos)	15,2	13,1		
% Pacients amb Millor Resposta M-Proteïna ( $\downarrow$ 100%)	37%	7%		
Temps Fins a Següent Tractament MM (Mesos)	NA	20,8	0,000009	

*\*Significació estadística segons estimació Kaplan-Meier.*

Les anàlisis per subgrups no varen evidenciar cap benefici clínic especial o la no obtenció de benefici clínic.

#### **Validesa interna de l'estudi:**

- Disseny metodològic comparatiu i randomitzat vs esquema estàndard de tractament en el moment d'iniciar l'estudi (MP).
- L'assaig clínic va ser aturat després de la 3era anàlisi intermitja, ja que es va sobrepassar la diferència màxima establerta en la variable principal d'eficàcia (TFP). El promig de seguiment va ser de 16,3 mesos. Per això, no es va aconseguir el promig de SG en cap branca de tractament.
- La majoria de respostes es varen produir aviat. No obstant, alguns pacients varen presentar respostes d'aparició més tardana en el grup BMP. Concretament, un 4% (9/228) del grup BMP varen presentar RP després de 24 setmanes de tractament (6 mesos), durant els cicles 5 a 9. Per altra banda, un 28% (29/102) dels pacients que presentaven RC varen obtenir aquesta RC, com la seva millor resposta, després de les primeres 24 setmanes de tractament, passant de RP en els cicles 1-4 a RC en els cicles 5-9. Aquests fets justifiquen, segons el promotor, l'esquema de 54 setmanes de tractament vs l'esquema de 24 setmanes, aprovat per Bortezomib com a 2<sup>a</sup> línia en MM. No obstant, el nombre de pacients que obtenen aquest benefici clínic és aproximadament de l'11%.
- També es va analitzar l'efecte de la durada del tractament sobre la durada de RC, partint del nombre de cicles addicionals rebuts des del moment de la 1<sup>a</sup> documentació de RC. La durada promig de RC va ser 16,9 mesos pels pacients que varen rebre  $\leq 2$  cicles addicionals després d'assolir RC vs 20,3 mesos pels pacients amb RC que varen completar els 9 cicles de tractament. Aquesta anàlisi va demostrar que la continuació del tractament augmenta la durada de les RC.
- En el moment del cut-off, el 21% dels pacients de la branca BMP vs el 38% dels pacients de la branca MP varen rebre tractaments subsegüents MM. El 12% dels pacients de la branca BMP vs el 45% de la branca MP va rebre tractament subseqüent amb Bortezomib.
- La gran majoria dels pacients inclosos en l'assaig varen ser  $\geq 65$  anys.

#### **Validesa externa de l'estudi:**

- L'elecció de la branca control MP va ser inicialment adequada. No obstant, existeixen publicacions actuals (anys 2006-2007: Facon T i cols, Lancet 2007; 370:1209-18, Palumbo A i cols, Lancet 2006; 367:825-31 i Hulin C i cols, Blood 2007; 110:11a abstract) sobre l'esquema Tal-MP vs MP que mostren superioritat de la combinació Tal-MP vs MP, amb diferències estadísticament significatives pel que fa a SG i SLP.
- El 96,5% dels pacients inclosos en l'estudi tenien edats  $\geq 65$  anys, fet que limita la població diana a tractar i no permet fer extrapolacions a altres poblacions.

### **5b.- Avaluació de fonts secundàries**

En aquesta avaluació de fonts secundàries, cal tenir en compte les aprovacions de Talidomida en relació a MM, segons els estudis publicats.

#### **Talidomida:**

##### **➤ FDA:**

- **Maig/2006.** Aprovació dintre del "Programa d'Aprovacions Accelerades". Thalomid®: Indicada en combinació amb Dexametasona en el tractament de pacients amb MM de nou diagnòstic i candidats a TMO. Aprovació basada en taxes de respostes.

➤ **EMEA:**

- **Abril/2008.** Thalidomide Celgene®: Indicada en combinació amb Melfalà i Prednisona en el tractament de 1<sup>a</sup> línia de pacients amb MM no tractat prèviament, majors ≥ 65 anys o no candidats a TMO. Aprovació basada en resultats de supervivència global.

**Resum de Talidomida en MM en 1<sup>a</sup> Línia en Pacients No Candidats a TMO**

<b>ASSAIG PIVOTAL</b>	
<b>Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial</b>	
<i>Estudi IFM 99-06: Façon T i cols. Lancet 2007;370:1209-1218.</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Disseny:</b> Fase III, prospectiu, multicèntric, comparatiu, randomitzat (1:1) i obert.</li> <li>- <b>Número de pacients:</b> 447 pacients randomitzats en 3 branques de tractament (des de Maig 2000 fins a Octubre 2005, data cut-off). Actualització de les dades en Gener 2007. Dels 447 pacients randomitzats, 427 pacients varen rebre com a mínim una dosi de medicació de l'estudi i no tenien desviacions majors del protocol.</li> <li>- <b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients amb MM de nou diagnòstic, estadiatges I (en cas d'alt risc de progressió) i II-III segons DS, no tractats, amb edat ≥ 65-75 anys o bé en pacients &lt; 65 anys no candidats a TMO.</li> <li>- <b>Criteris d'exclusió:</b> Amiloidosi, PS&gt;2 i neuropatia perifèrica.</li> <li>- <b>Branques de tractament:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>MP (N=196):</b> Melfalà 0,25mg/kg/dia OR, Dies 1-4 PDN 2mg/kg/dia OR, Dies 1-4 Cicles de 6 setmanes de durada fins a un màxim de 12 cicles (18 mesos)</li> <li>➤ <b>Tal-MP (N=125):</b> Talidomida 200mg/dia OR de forma contínua (màxim 400mg/dia) Ajustaments de dosi inicial i posteriors, segons criteri de l'investigador. Melfalà 0,25mg/kg/dia OR, Dies 1-4 PDN 2mg/kg/dia OR, Dies 1-4 Cicles de 6 setmanes de durada fins a un màxim de 12 cicles (18 mesos)</li> <li>➤ <b>VAD x 2 – Auto-TPH (N=126)</b></li> </ul> </li> <li>- <b>Objectiu principal:</b> Supervivència Global (SG).</li> <li>- <b>Objectius secundaris:</b> Supervivència Lliure de Progressió (SLP), Resposta Global (RG), Resposta Completa (RC), Resposta Parcial Molt Bona (RPMB), Resposta Parcial (RP), Mínima Resposta (RM) i Estabilització de la Malaltia (EM).</li> <li>- <b>Tipus d'anàlisi:</b> Anàlisi per intenció de tractar (ITT).</li> </ul>	

**Resum Resultats Eficàcia-Seguretat**  
**Estudi IFM 99-06**

Variables Avaluades	MP N=196	Tal-MP N=125	Auto-TPH N=126	MP vs Tal-MP p	NNT Tal-MP vs MP
<b>Objectiu Principal: Promig SG (Mesos)</b>	33,2	51,3	38,3	0,0008	
% SG (A 2 anys)	63%	80%		0,001	5,9
<b>Promig SLP (Mesos)</b>	17,2	27,6	19,4	<0,0001	
% RG (RC+RP)	78,1%	85,6%	83,3%		13,3
% RC	3,3%	15,0%	19,0%		8,3
%RPMB	6,5%	28,0%	29,5%		4,7
%RP	41,2%	42,1%	34,3%		
ES Grau ≥ 3 No Hematològic	16%	42%	58%	<0,001	
Trombosi o Embolisme	4%	12%	8%	0,008	
Neuropatia Perifèrica	0%	6%	0%	0,001	

**Validesa interna de l'estudi:**

- Disseny metodològic comparatiu i randomitzat vs esquema estàndard de tractament en el moment d'iniciar l'estudi (MP).
- Les dosis diàries per kg de pes utilitzades en l'esquema MP varen ser semblants a les utilitzades per superfície corporal pels mateixos fàrmacs en l'estudi VISTA.
- El 53% dels pacients del grup Tal-MP varen mantenir la dosi inicial de Talidomida. En un 9% dels pacients es va augmentar la dosi i en un 38% es va reduir.
- No es va realitzar profilaxi tromboembòlica.

➤ **NCCN (National Comprehensive Cancer Network)**

En la **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2009** sobre **Multiple Myeloma**, la combinació **BMP** apareix recomanada amb **Categoria 1** com a tractament d'inducció en pacients no candidats a TMO, segons el següent esquema resum:

- **QT Inducció en pacients no candidats a TMO:**
  - **BMP (Categoria 1)**
  - **Tal-MP (Categoria 1)**
  - MP
  - Adriamicina/Vincristina/Dexametasona (VAD)
  - Tal-Dexametasona
  - Dexametasona
  - Lenalidomida/Dexametasona baixes dosis (Categoria 2B)
  - Adriamicina Liposomal/Vincristina/Dexametasona (DVD) (Categoria 2B)
  
- **QT Inducció en pacients candidats a TMO:**
  - Talidomida/Dexametasona
  - Dexametasona
  - Bortezomib/Dexametasona (Categoria 2B)
  - Bortezomib/Doxorubicina/Dexametasona (Categoria 2B)
  - Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona (Categoria 2B)
  - Bortezomib/Talidomida/Dexametasona (Categoria 2B)
  - Adriamicina Liposomal/Vincristina/Dexametasona (Categoria 2B)
  - Lenalidomida/Dexametasona (Categoria 2B)

➤ **CCO (Cancer Care Ontario)**

Amb data de **Febrer-2009**, la combinació **BMP** apareix en el formulari del CCO en la indicació de **MM en pacients no tractats prèviament**.

Amb data de **2006/2007**, **Talidomida** apareix com no aprovada en Canadà. Es pot obtenir mitjançant un "**Programa Especial d'Accés**" en la indicació de **MM en pacients de nou diagnòstic i en combinació de Dexametasona**.

➤ **NICE (National Institut for Health and Clinical Excellence)**

La recomanació existent en el NICE en relació a **Bortezomib** en MM fa referència a **MM recaigut** i Bortezomib en monoteràpia. Última revisió: **Octubre-2007**. Pendent d'actualització en Octubre-2010. No s'ha trobat cap referència en relació a l'esquema BMP i MM en 1<sup>a</sup> línia.

Tampoc s'ha trobat cap referència en relació a Talidomida.

## 6.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

### 6a.- Descripció dels efectes secundaris més significatius. Assaigs clínic pivotals

Del total de 682 pacients randomitzats en l'Estudi MMY-3002 (VISTA), 667 pacients varen rebre, com a mínim, una dosi dels esquemes en estudi i varen ser inclosos en l'avaluació de seguretat (340 de la branca BMP vs 337 de la branca MP).

Per altra banda, les dades de seguretat obtingudes en el grup BMP varen ser comparades amb les dades de seguretat obtingudes prèviament en 5 assaigs clínics amb Bortezomib en monoteràpia, a la dosi d'1,3mg/m<sup>2</sup>, en pacients amb MM prèviament tractats. Aquesta anàlisi va englobar un total de 1033 pacients.

**Resum Global Efectes Secundaris (ES) amb Bortezomib en MM**  
**Incidència No Ajustada a Exposició**

Incidència Efectes Secundaris	Estudi VISTA		MM Prèviament Tractat
	BMP (N=340)	MP (N=337)	Bortezomib (N=1033)
<b>1 ES Mínim Bortezomib-Relacionat</b>	<b>97%</b>	-	<b>97%</b>
<b>Qualsevol ES Greu</b>	<b>46%</b>	<b>36%</b>	<b>52%</b>
<b>ES Grau ≥3</b>	<b>89%</b>	<b>79%</b>	<b>81%</b>
<b>ES Grau 3</b>	<b>53%</b>	<b>44%</b>	<b>60%</b>
<b>ES Grau 4</b>	<b>28%</b>	<b>27%</b>	<b>22%</b>
<b>ES Grau 5</b>	<b>8%</b>	<b>8%</b>	<b>&lt;1%*</b>
<b>Suspensió Tractament per ES</b>	<b>15%</b>	<b>14%</b>	<b>34%</b>
<b>Suspensió Bortezomib per ES</b>	<b>32%</b>	-	<b>34%</b>
<b>Neuropatia Perifèrica</b>	<b>3%</b>	<b>&lt;1%</b>	<b>27%</b>
<b>Neuropatia Sensorial Perifèrica</b>	<b>44%</b>	<b>5%</b>	<b>8%</b>

*\*En el grup Bortezomib en MM prèviament tractat, els ES Grau 5 només es van poder determinar en un únic estudi (N=25).*

Tenint en compte que l'exposició a Bortezomib en l'estudi VISTA va ser superior a la dels estudis previs en MM prèviament tractat, la incidència d'efectes secundaris (ES) també va ser calculada ajustant-la en funció del temps d'exposició. La taxa d'incidència ajustada a exposició es va calcular a partir del número de pacients amb ES dividit entre el període de temps transcorregut fins el primer ES (expressada en pacient-mesos).

En l'anàlisi de la incidència d'ES ajustada a l'exposició, la taxa d'incidència (per pacient-mesos) va resultar menor en el grup BMP vs Bortezomib en monoteràpia per 2 tipus d'ES: 1 ES mínim Bortezomib-relacionat (1.1354 vs 2.2450, respectivament) i qualsevol ES greu (0,0655 vs 0,1307, respectivament).

També la incidència d'ES Grau ≥3 ajustada a l'exposició va ser menor en grup BMP vs Bortezomib en monoteràpia (0,2268 vs 0.2677 ES per pacient-mes, respectivament).

En el cas de la suspensió de tractament per ES, la incidència ajustada a exposició va ser menor en el grup BMP vs Bortezomib en monoteràpia: 0,0076 vs 0,0650 ES per pacient-mes, respectivament. I, també en el cas de la suspensió de Bortezomib per ES, la incidència ajustada a exposició va ser menor el grup BMP vs Bortezomib en monoteràpia: 0,0379 vs 0,0650 ES per pacient-mes, respectivament.

Així, per tots els ES descrits en la taula resum anterior, la incidència ajustada a exposició va ser similar, i fins i tot, inferior en alguns casos, en el grup BMP vs el grup Bortezomib en monoteràpia.

Pel que fa als ES més freqüents reportats en els grups BMP i MP de l'estudi VISTA i Bortezomib en MM prèviament tractat, destacar la presència de neuropatia perifèrica que va presentar una incidència del 47% en el grup BMP vs el <6% i 35% en els grups MP i Bortezomib en monoteràpia, respectivament.

En conclusió, el perfil de seguretat de la combinació BMP va ser consistent amb els perfils de seguretat coneguts de Bortezomib i MP. No es varen detectar nous ES relatius a la combinació dels 3 fàrmacs. Per altra banda, el perfil de seguretat de BMP també va ser comparable al de Bortezomib en monoteràpia, malgrat l'edat dels pacients del grup BMP (edat promig: 71 anys vs 60 anys, respectivament). Destacar, però, que la neuropatia perifèrica va ser més freqüent en el grup BMP vs Bortezomib en monoteràpia (47% vs 37%, respectivament). No obstant, aquest ES en el grup BMP va ser majoritàriament reversible (74% amb milloria o recuperació).

## 7.- ÀREA ECONÒMICA

### 7a.- Cost tractament. Cost incremental

De cara al càlcul econòmic del règim avaluat BMP vs altres alternatives utilitzades en el tractament del MM en 1<sup>a</sup> línia en pacients no candidats a TMO, s'han tingut en compte els esquemes utilitzats en els 2 estudis pivotals per Bortezomib i Talidomida (estudi VISTA i IFM-99 06, respectivament), descrits anteriorment.

Els càlculs s'han realitzat per a un pacient de 65kg i un superfície corporal d'1,7m<sup>2</sup>. S'han tingut en compte els costos de tots els fàrmacs que formen part de l'esquema avaluat en cada cas.

"	Règim Avaluat-Alternatives		
	Bortezomib Melfalà Prednisona (BMP)	Melfalà Prednisona (MP)	Talidomida Melfalà Prednisona (Tal-MP)
<b>Preu Unitari (PVL+IVA)</b>	Velcade® 3,5mg Vial Liof: 1.188,72 € (339,6 €/mg) Melfalan® 2mg Comp: 0,069 € Prednisona® 5mg Comp: 0,03786 € Prednisona® 10mg Comp: 0,05217 € Prednisona® 50mg Comp: 0,22015 €	Melfalan® 2mg Comp: 0,069 € Prednisona® 5mg Comp: 0,03786 € Prednisona® 10mg Comp: 0,05217 € Prednisona® 50mg Comp: 0,22015 €	Thalidomide® 50mg Cap: 11,6 € Melfalan® 2mg Comp: 0,069 € Prednisona® 5mg Comp: 0,03786 € Prednisona® 10mg Comp: 0,05217 € Prednisona® 50mg Comp: 0,22015 €
<b>Posologia</b>	<b>Cicles 1-4:</b> B 1,3mg/m <sup>2</sup> IV dies 1,4,8, 11, 22, 25, 29 i 32 <b>Cicles 5-9:</b> B 1,3mg/m <sup>2</sup> IV dies 1, 8, 22 i 29 <b>Cicles 1-9:</b> M 9mg/m <sup>2</sup> /dia OR, dies 1-4 P 60mg/m <sup>2</sup> /dia OR, dies 1-4  Cicles de 6 setmanes. Màxim 9 cicles.	<b>Cicles 1-9:</b> M 9mg/m <sup>2</sup> /dia OR, dies 1-4 P 60mg/m <sup>2</sup> /dia OR, dies 1-4  Cicles de 6 setmanes. Màxim 9 cicles.	<b>Cicles 1-12:</b> Tal 200-400mg/dia OR M 0,25mg/kg/dia OR, dies 1-4 P 2mg/kg/dia OR, dies 1-4  Cicles de 6 setmanes. Màxim 12 cicles.
<b>Cost Tractament Complet/Cicle Cicles 1-4</b>	1 Cicle: B: 6004,13 € M: 2,11 € P: 1,91 € <b>Cicles 1-4:</b> <b>24032,60 €</b>	1 Cicle: M: 2,11 € P: 1,91 € <b>Cicles 1-4:</b> <b>16,08 €</b>	1 Cicle: Tal: 1948,80 € - 3897,60 € M: 2,24 € P: 2,40 € <b>Cicles 1-4:</b> <b>7813,76 € - 15608,80 €</b>
<b>Cost Tractament Complet/Cicle Cicles 5-9</b>	1 Cicle: B: 3002,71 € M: 2,11 € P: 1,91 € <b>Cicles 5-9:</b> <b>15033,65 €</b>	<b>Cicles 5-9:</b> <b>20,10 €</b>	<b>Cicles 5-9:</b> <b>9767,20 € - 19511,00 €</b>
<b>Costos Associats</b>	-	-	-
<b>Cost Tractament/1er Any</b>	<b>39.066 €</b>	<b>36 €</b>	<b>17.580 € - 35.120 €</b>

### 7b.- Cost Eficàcia Incremental (CEI)

- Variable: Supervivència Global a 2 anys

#### Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaigs Pivotal: VISTA). Comparació Directa.

Referència	Tractament	Variable Avaluada SG a 2 anys	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any
San Miguel i cols, N Engl J Med, 2008.	BMP	82,6%	39.066 €	39.030 €	7,3	284.919 €
	MP	69,5%	36 €			

**Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaigs Pivotal: IFM-99 06). Comparació Indirecta.**

Referència	Tractament	Variable Avaluada SG a 2 anys	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any
San Miguel i cols, N Engl J Med 2008.	BMP	82,6%	39.066 €	21.485 € -	38,5	827.172 € -
Facon T i cols, Lancet 2007.	Tal-MP	80%	17.581 € - 35.120 €	3.946 €		151.921 €

**Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaigs Pivotal: IFM-99 06). Comparació Directa.**

Referència	Tractament	Variable Avaluada SG a 2 anys	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any
Facon T i cols, Lancet 2007.	Tal-MP	80%	17.581 € - 35.120 €	17.545 € -	5,9	103.516 € -
	MP	63%	36 €	35.084 €		206.996 €

**9.- BIBLIOGRAFIA**

- Fitxa tècnica Velcade®
- Fitxa tècnica Thalidomida®
- Informe EPAR Velcade® (Agost/2008)
- Informe EPAR Thalidomide® (Abril/2008)
- Informe EPAR Caelyx® (Novembre/2007)
- [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
- San Miguel i cols. N Engl J Med, 2008; 359: 906-17
- Facon T i cols, Lancet 2007; 370:1209-18
- Palumbo A i cols, Lancet 2006; 367:825-31
- Hulin C i cols, Blood 2007; 110:11a abstract ASCO
- San Miguel i cols. J Clin Oncol 2008; 26: 2761-2766
- Informe sobre Bortezomib. CFT. Hospital Universitari Virgen del Rocío. Gener-2009.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2009.
- CCO Cancer Care Ontario
- NICE National Institute for Health and Clinical Excellence
- Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. [www.genesis-sefh.net](http://www.genesis-sefh.net)