

# **BORTEZOMIB vía subcutáneo**

## **En el tratamiento del mieloma múltiple**

### **Informe de la Comisión de Farmacia**

#### **HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA**

#### **1.- Identificación del fármaco:**

Nombre Comercial: Velcade 3.5mg  
Presentaciones: E/ 1 vial polvo para solución inyectable  
Precio de adquisición: 1143 €/vial  
Laboratorio: Janssen-Cilag  
Grupo Terapéutico: L01XX32: Antineoplásicos

#### **2.- Solicitud:**

Dr. Alvarez Rivas. Adjunto Sº Hematología. Fecha de solicitud: 02/06/2011

#### **3.- Justificación y Resumen del informe:**

##### **3.1 Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:**

- Presenta mayor comodidad para el paciente y personal de enfermería
- Mejor perfil de seguridad (reducción de la polineuropatía  $\geq 2$ )
- Igual eficacia clínica
- La nueva vía de administración se utilizaría en el 100% de los pacientes salvo reacción adversa grave a nivel del punto de inyección.

##### **3.2. Resumen del informe**

La administración SC de bortezomib es no inferior a la intravenosa y presenta una eficacia similar en términos de respuesta completa y parcial.

Además la administración SC tiene un mejor perfil de seguridad comparado con la vía IV, con porcentajes significativamente más bajos de neuropatía periférica, que es un importante efecto adverso de bortezomib.

La CFT acuerda aprobar el uso vía subcutánea del fármaco (no incluido en ficha técnica), al ser de una eficacia comparable y seguridad mayor a la administración intravenosa.

#### **4.- Farmacología**

##### **Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:**

Mieloma múltiple en primera línea en combinación y mieloma múltiple en progresión.

##### **Mecanismo de acción**

Bortezomib inhibe la actividad del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma está implicado en la lisis de proteínas necesarias para mantener la homeostasis. La excesiva disminución de estas proteínas reguladoras por el proteosoma es un signo característico de cáncer, ya que al no haber suficiente cantidad de ellas es posible el crecimiento neoplásico. La inhibición del proteosoma supone volver a tener concentraciones estables de proteínas reguladoras que detienen el crecimiento neoplásico.

##### **Posología, forma de preparación y administración**

La dosis inicial recomendada es de 1.3mg/m<sup>2</sup> dos veces a la semana (días 1, 4, 8 y 11) seguidos de un período de descanso de 10 días. Este período se considera un ciclo. En los pacientes que respondan, se aconsejan 8 ciclos de administración, y si la respuesta fuese completa, 2 ciclos más. La toxicidad modulará ajustes en la dosificación.

##### **Farmacocinética**

Tras su administración se distribuye rápidamente a los tejidos, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 70- 85%. La excreción biliar es la ruta mayoritaria en ratas, mientras en monos es la biliar y la renal. En humanos no está claro si se asemeja a ratas o monos. In vitro, CYP3A4 y CYP2C19 son las principales enzimas implicadas en el metabolismo. En orina sólo se recuperó una pequeña cantidad de fármaco original, y ni en bilis ni en heces se apreció fármaco intacto alguno. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que se aconseja precaución en estos pacientes, estando contraindicado en insuficiencia hepática severa.

## 5.- Evaluación de la eficacia:

Se dispone de dos ensayos clínicos, uno en fase I y otro en fase III que compara la administración intravenosa frente a la subcutánea.

### Ensayo fase I: Referencia : Philippe Moreau<sup>1</sup>, Valerie Coiteux<sup>2</sup>, Cyrille Hulin<sup>3</sup>, Xavier Leleu<sup>2</sup>, Helgi van de Velde<sup>4</sup>, Milin Acharya<sup>5</sup>, Jean-Luc Harousseau<sup>1</sup> . Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. Haematologica 2008

- **Diseño:** multicéntrico, randomizado, abierto, comparado con administración IV de 13 meses de duración  
 - **Nº de pacientes:** 24 pacientes  
 - **Tratamiento grupo activo y grupo control:** 1.3 mg/m<sup>2</sup> días 1,4,8 y 11, un máximo de 8 ciclos de 21 días, en bolo IV (brazo A) o inyección SC (brazo B). La concentración final en ambos brazos fue de 1mg/ml.  
 - **Criterios de inclusión:** pacientes ≤ 75 años diagnosticados de mieloma múltiple con progresión tras haber recibido al menos una terapia. Los pacientes requirieron niveles de paraproteína en suero o en orina, adecuada función hematológica, renal y hepática.  
 - **Criterios de exclusión:** No se permitió el uso de inductores/inhibidores del citocromo p-450 durante el ciclo 1, ni productos que contengan metilxantinas los días 1 y 11 del ciclo 1.  
 - **objetivo primario:** caracterizar la farmacocinética de bortezomib.  
 - **objetivos secundarios:** caracterizar farmacodinamia, seguridad y eficacia de bortezomib por vía IV y SC.  
 - **abandono de pacientes:** 4 pacientes del brazo A y 5 del brazo B completaron el tratamiento. Las principales razones de abandono fueron toxicidad (6 del brazo A y 3 del brazo B) y progresión de la enfermedad (1 paciente del brazo A y 3 del brazo B). Un paciente del brazo B abandonó por incumplimiento del protocolo (los días 8 y 11 del ciclo 1 la administración fue IV).

### Resultados

Parámetros PK y PD	DIA 1 Brazo A IV	DIA 1 Brazo B SC	DIA 11 Brazo A IV	DIA 11 Brazo B SC	p
C <sub>max</sub> (ng/ml)	286	16.5	162	22.5	P < 0.001
AUC (ng.h/ml)	183	151	409	405	P = 0.979; p = 0.738
V <sub>d</sub> (L)	1636	1330	538	765	
T <sub>1/2</sub> (h)	98.1	65.7	66.7	95.2	
Cl (L/h)	17.9	16.6	6.6	6.22	
E <sub>max</sub> (%)	71.3	57.8	68.8	57.0	P = 0.006; p < 0.022
AUElast (%.h)	1297	822	1283	1629	P = 0.113; p = 0.979
T <sub>max</sub>	0.03	2.02	0.05	2	

### Farmacocinética y farmacodinamia

- La exposición sistémica fue similar tras la administración IV o SC los días 1 y 11.
- Los parámetros de exposición en plasma fueron similares.
- La concentración máxima fue significativamente mayor con la administración IV que con la SC. Esto era de esperar debido al tiempo necesario para que el medicamento se absorba por la vía SC.
- El volumen de distribución fue similar en ambos brazos.
- La actividad inhibitoria del proteosoma 20s fue comparable en ambos grupos sin diferencias significativas.
- El porcentaje máximo de inhibición del proteosoma 20s (E<sub>max</sub>) fue significativamente mayor con la administración IV que con la SC, y se observó tras 5 minutos de la administración IV frente a aproximadamente 2 horas tras la administración SC. Estos resultados indican que hay una inhibición inicial menor tras la administración SC aunque la actividad farmacodinámica acumulativa es comparable con la IV.
- 50% de los pacientes alcanzó respuesta parcial o superior. Las tasas de respuesta no fueron inferiores con la administración SC frente a la IV.

Tipo de respuesta , n(%)	Brazo A	Brazo B
RC+ RP + RPGV	5 (42)	7 (58)
RC	1 (8)	1 (8)
MBRP	3 (25)	2 (17)
RP	1 (8)	4 (33)
MR	4 (33)	1 (8)
PE	0	1(8)
No Cambios	3(25)	1(8)

En conclusión la administración SC de Bortezomib parece comparable con la IV.

**Ensayo fase III Referencia : P Moreau, H Pylpenko, S Grosicki, I Karamanesht, X Leleu, M Grishunina, G Rekhman, Z Masliak, T Robak, A Shubina, B Arnulf, M Kropff, J Cavet, D-L Esseltine, H Feng, S Girgis, H van de Velde, W Deraedt, J-L Harousseau. Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Bortezomib in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: A Randomised, Phase 3, Non-Inferiority Study**

- **Diseño:** internacional, multicéntrico, randomizado, abierto, comparado con administración intravenosa de 12 meses de duración.
- **Nº de pacientes:** 222 pacientes fueron randomizados a recibir bortezomib IV o SC.
- **Tratamiento grupo activo y grupo control:** 148 pacientes recibieron bortezomib SC (2.5mg/ml) y 74 pacientes recibieron bortezomib IV (1mg/ml). La randomización se realizó 2:1 a recibir hasta 8 ciclos de 21 días de bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> días 1,4,8,11, administración SC o IV.
- **Objetivo primario:** demostrar que bortezomib SC no es inferior al IV en términos de tasas de respuesta global (ORR; respuesta completa más respuesta parcial tras 4 ciclos).
- **Objetivos secundarios:** establecer respuesta completa, muy buena respuesta parcial tras 4 ciclos; ORR tras 8 ciclos, incluyendo el efecto adicional de la dexametasona; tiempo de respuesta; tiempo hasta progresión, supervivencia libre de progresión, supervivencia global en un año; otros como seguridad, tolerancia, PF-PD.
- **Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años diagnosticados de mieloma múltiple, que habían recibido de 1-3 líneas de terapia, y con evidencia de progresión desde la última terapia. Debían de tener una escala de rendimiento de Karnofsky al menos del 70% y una adecuada función hematológica, hepática y renal.
- **Criterios de exclusión:** tratamiento previo con bortezomib; neuropatía periférica de grado 2 o superior o dolor neuropático; tratamiento antineoplásico o experimental con corticoides durante las 3 semanas anteriores a la randomización.
- **Pérdidas:** un paciente del grupo SC abandonó tras comenzar el tratamiento.
- El análisis del objetivo primario y de algunos secundarios fue por protocolo, mientras que el de tiempo hasta progresión, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en 1 años fue por intención de tratar.

**Resultados**

	<b>Bortezomib SC (N=147) Tras 4 ciclos</b>	<b>Bortezomib IV (N= 73) Tras 4 ciclos</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>Bortezomib SC (N= 147) Tras 8 ciclos</b>	<b>Bortezomib IV (N= 73) Tras 8 ciclos</b>
<b>Variable principal:</b> - ORR	61 (42%)	31(42%)	-0.4 % (-14.3-13.5)	76 (52%)	38(52%)
<b>Variables secundarias</b>					
RC	9 (6%)	6 (8%)	15 (10%)		9 (12%)
RP	52 (36%)	25 (34%)	61 (42%)		29(40%)
RPVG	6 (4%)	2 (3%)	7 (5%)		2 (3%)
PE	9 (6%)	5 (7%)			

<b>Tipo de respuesta</b>	<b>Bortezomib SC</b>	<b>Bortezomib IV</b>	<b>p</b>
Tiempo medio hasta 1º respuesta	3.5 meses (2.1-4.2)	3.5 meses (1.7-5.3)	0.772
Tiempo medio 1º respuesta en respondedores	1.4 meses (0.7-5.9)	1.4 meses (0.7-5.3)	
Tiempo medio hasta mejor R	1.6 meses (0.7-9.1)	1.5 meses (0.7-6.3)	
Duración media de la respuesta	9.7 meses (8.4-15.3)	8.7 meses (7.6-12.1)	
Tiempo hasta progresión	10.4 meses (8.5-11.7)	9.4 meses (7.6-10.6)	0.378
Supervivencia libre progresión	10.2 meses (8.1-10.9)	8 meses (6.7-9.8)	0.295
Supervivencia global	72.6% (76.1-80)	76.7% (64.1-85.4)	0.504

El tiempo medio hasta la primera respuesta fue de 3.5 meses en ambos grupos. Y en pacientes respondedores fue de 1.4 meses para ambos grupos.

El tiempo medio hasta la mejor respuesta fue de 1.6 meses y 1.5 meses en los grupos SC e IV respectivamente.

La media de duración de la respuesta fue de 9.7 meses y 8.7 meses respectivamente.

Tras un seguimiento de 12 meses, el tiempo hasta progresión fue de 10.4 meses en el grupo SC frente a 9.4 meses en el grupo IV, sin diferencias significativas.

Supervivencia libre de progresión de 10.2 meses en grupo SC frente a 8 meses en el grupo IV, sin diferencias significativas.

La supervivencia global en un año fue de 72.6% en el grupo SC frente a 76.7 % en el grupo IV, sin diferencias significativas.

## 6.- Evaluación de la seguridad

### Descripción de los efectos adversos más significativos

La administración SC tiene una tolerancia local adecuada.

Parece mejorar la seguridad sistémica comparada con la vía IV con tasas más bajas de efectos adversos de grado  $\geq 3$  y menos casos de abandono del tratamiento o reducción de dosis por efectos adversos.

El porcentaje de neuropatía periférica de todos los grados, de grado 2 y de grado 3 es más bajo con la administración SC que con la IV, a pesar de tener factores de riesgo similares en ambos grupos.

El porcentaje de alteraciones gastrointestinales, respiratorias, torácicas, mediastínicas, y del sistema nervioso fue un 10% menor con la administración SC que con la IV.

	<i>Bortezomib SC (N=147)</i>	<i>Bortezomib IV (N= 73)</i>	<i>P</i>
<b>Reacciones adversas grado 3</b>	84 (57%)	52 (70%)	
<b>Abandono por RA</b>	33 (22%)	20(27%)	
<b>Reducción de dosis por RA</b>	46 (31%)	32 (43%)	
<b>Neuropatía periférica</b>	53 (38%)	39 (53%)	<i>P=0.044</i>
<b>Grado 2</b>	35 (24%)	30 (41%)	<i>P=0.012</i>
<b>Grado 3</b>	9 (6%)	12 (16%)	<i>P=0.026</i>
<b>Trombocitopenia</b>	19 (13%)	14 (19%)	

## 7.- Evaluación del coste

El coste sería el mismo que en el caso de administración IV, ya que las dosis son las mismas por ambas vías.

## 8.- Conclusiones

EFICACIA. La administración SC de bortezomib presenta una eficacia no inferior a la IV en pacientes con mieloma múltiple.

SEGURIDAD. La administración SC de bortezomib presenta un perfil de seguridad mejor que la administración IV.

PAUTA. Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos demuestran que la administración SC es comparable a la IV.

COSTE. El mismo.

## 9.- Bibliografía

1. Ficha Técnica de Bortezomib (Velcade®). Laboratorios Janssen-Cilag
2. Philippe Moreau<sup>1</sup>, Valerie Coiteux<sup>2</sup>, Cyrille Hulin<sup>3</sup>, Xavier Leleu<sup>2</sup>, Helgi van de Velde<sup>4</sup>, Milin Acharya<sup>5</sup>, Jean-Luc Harousseau<sup>1</sup>. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. Haematologica 2008
3. P Moreau, H Pylypenko, S Grosicki, I Karamanesht, X Leleu, M Grishunina, G Rekhman, Z Masliak, T Robak, A Shubina, B Arnulf, M Kropff, J Cavet, D-L Esseltine, H Feng, S Girgis, H van de Velde, W Deraedt, J-L Harousseau. Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Bortezomib in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: A Randomised, Phase 3, Non-Inferiority Study