

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Bortezomib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5113543	Velcade	1 unidade, Pó para solução injetável, 1 mg	*	*	Janssen-Cilag International N.V.
5034988	Velcade	1 unidade, Pó para solução injetável, 3.5 mg	*	*	Janssen-Cilag International N.V.

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização: 04/12/2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.9 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores – Citotóxicos – Outros citotóxicos

Código ATC: L01XX32 bortezomib

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: VELCADE em monoterapia ou em combinação com doxorrubicina lipossômica peguilada ou dexametasona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em progressão que tenham recebido pelo menos 1 terapêutica prévia e que já tenham sido sujeitos ou que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

VELCADE em associação com melfalano e prednisona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratados previamente e que não sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais hematopoiéticas.

VELCADE em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida, é indicado para o tratamento de indução em doentes adultos com mieloma múltiplo não tratados previamente e que sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de células estaminais hematopoiéticas.

VELCADE em combinação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona, é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto não tratados previamente, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – VELCADE em associação com melfalano e prednisona é indicado no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo não tratados previamente e que não sejam elegíveis para quimioterapia em alta dose com transplante de medula óssea.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Indicação para a qual foi solicitada avaliação.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Velcade (Bortezomib), na indicação terapêutica em avaliação, demonstrou equivalência terapêutica face ao comparador selecionado (Melfalano/Prednisolona/Talidomida).

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Velcade (bortezomib) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O bortezomib é um inibidor dos proteossomas, altamente seletivo. É especificamente concebido para inibir a atividade do tipo quimiotripsina do proteossoma 26S nas células dos mamíferos. O proteossoma 26 S é uma proteína grande e complexa que degrada proteína ubiquitinadas. O mecanismo de ação da via proteossoma ubiquitina tem um papel essencial na regulação do “turnover” de proteínas específicas, permitindo a manutenção da homeostasia nas células. A inibição do proteossoma 26S evita a proteólise e afeta múltiplos sinais de cascata dentro da célula resultando na morte de células cancerígenas.</p> <p>A inibição do proteossoma mediada pelo bortezomib afeta as células malignas de múltiplas formas, incluindo, mas não limitada a alteração das proteínas reguladoras, as quais controlam a progressão do ciclo celular e ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB). A inibição do proteossoma resulta na paragem do ciclo celular e apoptose. O NF-kB é um fator de transcrição cuja ativação é necessária para muitos aspetos da tumorigénese, incluindo o crescimento e sobrevivência celular, a angiogénese, as interações célula-célula e metastização. No mieloma, o bortezomib afeta a capacidade das células do mieloma para interagir com o microambiente da medula óssea.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	Melfalano/Prednisolona/Talidomida (MPT).
Valor terapêutico acrescentado	Equivalência terapêutica Não se verifica comparação direta entre a associação em avaliação, Melfalano/Prednisolona/Bortezomib (MPB), e o comparador. Tanto a junção de Bortezomib como de Talidomida se considerarmos os estudos comparáveis entre si

aumentaram a Sobrevivência Global dos doentes com mieloma múltiplo, quando em associação com Melfalano/Prednisolona (MP), em primeira linha, nos doentes sem indicação para transplante.

Verificou-se uma tentativa de realizar a comparação entre o Bortezomib e a Talidomida em primeira linha. Nesta, foi realizada uma meta-análise indireta para avaliar os efeitos do tratamento do MPB vs MPT, através do comparador comum MP. A revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações da Cochrane Collaboration. A comparação entre o MPT vs MP (considerados 5 ensaios), não foi considerada como mostrando diferença na Sobrevida Global (SG) (HR 0.82, 95% CI 0.64-1.05), mas sim com significado na sobrevivência livre de eventos (HR 0.66, 95% CI 0.56-0.77), sem que se tenha observado mortalidade em excesso com o braço experimental (Risk Ratio (RR) 1.11, 95% CI 0.64-1.92). Para MPB vs. MP (só um ensaio randomizado-VISTA) o efeito sobre a SG é significativo (HR 0.65, 95% CI 0.51-0.84), assim como a sobrevivência livre de eventos (HR 0.48, 95% CI 0.37-0.63) sem diferença na mortalidade relacionada com os tratamentos (RR 0.42, 95% CI 0.11-1.63). A comparação indireta entre MPB vs. MPT não mostrou diferença para nenhum *endpoint*, com exceção da obtenção de respostas completas (RR 2.34, 95% CI 1.12-4.90), e da toxicidade, nomeadamente a ocorrência de reações adversas grau III/IV (RR 0.53, 95% CI 0.38-0.73) em que o triplete com bortezomib (MPB) mostrou superioridade face ao triplete com talidomida (MPT). Ou seja, não se pode concluir desta comparação indireta (já que não existe direta), que um regime seja realmente superior ao outro no que respeita ao *endpoint* mais robusto (SG).

Não havendo nenhuma comparação direta entre o medicamento em avaliação e o comparador, é possível concluir de comparações indiretas entre o único estudo randomizado com Bortezomib, Melfalano e Prednisolona e os estudos randomizados que suportaram a introdução hospitalar de Talidomida, que não se pode, em termos de sobrevivência global, concluir pela superioridade do MPB vs. MPT. O mesmo não se pode concluir da comparação indireta publicada sobre a inclusão de bortezomib e talidomida em primeira linha.

Considera-se assim, que o medicamento em avaliação se pode considerar equivalente, em termos do indicador primário SG face ao comparador selecionado.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de
comparação

Medicamento em avaliação: Melfalano/Prednisolona/Bortezomib
8 ciclos de 6 semanas de:

	<ul style="list-style-type: none">– Bortezomib 1,3 mg/m², IV, dias 1,4,8,11,22,25,29,32 (ciclos 1-4)– Bortezomib 1,3 mg/m², IV, dias 1,8,22,29 (ciclos 5-9)– Melfalano 9 mg/m², oral, dias 1-4 (ciclos 1-9)– Prednisona 60 mg/m², oral, dias 1-4 (ciclos 1-9) <p>Medicamento Comparador: Melfalano/Prednisolona/Talidomida</p> <p>9 Ciclos de 6 semanas de:</p> <ul style="list-style-type: none">– Melfalano 0,25 mg/kg, oral, dias 1-4– Prednisona 2 mg/kg, oral, dias 1-4– Talidomida 200 mg/dia, oral, contínuo, durante os ciclos de Melfalano e Prednisona
Tipo de análise	Análise custo-efetividade.
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, estes foram considerados aceitáveis, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, pelo que se admite a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 25º, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- RCM e EPAR do medicamento Velcade.
- Guidelines da ESMO e Guidelines NCCN
- Wildes, TM. New Treatment approaches for older adults with Multiple mMyeloma. J of Geriatric Oncol (2012) 9:279-290
- Metha, J Cavo M and Singhal S. How I treat elderly patients with Multiple Myeloma. Blood 2010),116: 2215-2223.
- Kumar,A, Hozo I, Wheatley K, Djulegovic B.. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. Am J Hematol 2011, 86:18-24.
- Kapoor, P et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. Leukemia, 2011,(4)689-96.
- Relatório de Valor Terapêutico Acrescentado fornecido pela Empresa.