

bortezomibe



Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES	
Po lífilio em embalagem com 1 frasco-amplio de 3,5 mg de bortezomibe.	
USO INTRAVENOSO E SUBCUTÂNEO	
USO ADULTO	
COMPOSIÇÃO	
Cada frasco-amplio de po lífilio contém bortezomibe..... 3,5 mg	
Excipiente: manitol.	
Para uso intravenoso: Após a reconstituição com 3,5 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 1 mg de bortezomibe. Para uso subcutâneo: Após a reconstituição com 1,4 mL de solução salina (0,9%), cada mL contém 2,5 mg de bortezomibe.	

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES: O bortezomibe é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo:

- que não receberam tratamento prévio e implacáveis em relação ao risco de quimioterapia e transplante de medula óssea. Nesses pacientes, bortezomibe é utilizado em combinação com mediflana e prednisona.
- que não receberam tratamento prévio e que são elegíveis a receberem tratamento de indução com alta dose de quimioterapia com transplante de células-tronco hematopoéticas. Nesses pacientes, bortezomibe é utilizado em combinação com dexametasona, ou com dexametasona e talidomida, ou que receberam pelo menos um tratamento anterior.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA: **Estudo clínico aberto, randomizado em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio**
Um estudo clínico prospectivo de Fase 3 (VISTA), aberto, randomizado (1:1), interacional, de 682 pacientes foi conduzido para determinar se bortezomibe (1,3 mg/m²) em combinação com mediflana (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) resultou em melhor no tempo de progressão (TTP) quando comparado com mediflana (9 mg/m²) e prednisona (60 mg/m²) em pacientes com mieloma múltiplo sem tratamento prévio. Este estudo incluiu pacientes que não foram candidatas a transplante de células-tronco autólogo. O tratamento com mediflana e prednisona foi comparado com mediflana e prednisona em caso de progressão da doença ou toxicidade intolerável. A condição basal demográfica e as características dos pacientes estão resumidas na **Tabela 1**.
Tabela 1: Resumo da condição basal do paciente e características da doença no estudo VISTA.

Características do paciente	VMP N = 344	MP N = 338
Idade mediana em anos (faixa de idade)	71,0 (48, 91)	71,0 (48, 91)
Sexo: masculino/feminino	51% /49%	49% /51%
Raça: caucasiano/asiático/negro/ouros	88%/10%/1% /1%	87%/11%/2% /0%
Escore do "performance status" de Karnofsky ≤ 70	33%	33%
Hemoglobina < 100 g/L	37%	37%
Contagem de plaquetas < 75 x 10 ⁹ /L	<1%	1%
Características da doença		
Tipo de mieloma (%) IgG/IgA/Cadeia leve	64%/24%/8%	62%/26%/8%
Beta-2-microglobulina, mediana (mg/L)	4,2	4,3
Albumina, mediana (g/L)	33,0	33,0
Depuração de creatinina ≤ 30 mL/min [n (%)]	20 (6%)	16 (5%)

O desfecho primário (tempo para progresso) foi atingido em análise interna pré-determinada do estudo, sendo oferecido aos pacientes do braço MP o tratamento VMP. A mediana de acompanhamento foi 16,3 meses. Uma atualização final da sobrevida foi feita com uma duração mediana de acompanhamento aos 60,1 meses. Foi observado um benefício da sobrevida estatisticamente significativa a favor do tratamento VMP (HR = 0,695; p = 0,00043), apesar das terapias comparadas serem basadas em bortezomibe. A sobrevida mediana do grupo de mediflana e prednisona foi estimada como 43,1 meses e a sobrevida mediana no grupo de tratamento VMP foi estimada em 56,4 meses. Resultados de eficácia são apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2: Resumo da análise de eficácia do estudo VISTA.

Desfecho de eficácia	VMP N = 344	MP N = 338
Tempo para progressão		
Eventos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana* (IC 95%)	20,7 meses (17,6; 24,7)	15,0 meses (14,1; 17,9)

Razão de risco ^a (IC 95%)	0,54 (0,42; 0,70)
Valor p ^b	0,000002

Sobrevida livre de progressão	
Eventos n (%)	135 (39)
Mediana* (IC 95%)	18,3 meses (16,6; 21,7)

Razão de risco ^a (IC 95%)	0,61 (0,49; 0,76)
Valor p ^b	0,00001

Sobrevida global*	
Eventos (mortes) n (%)	176 (51,2)
Mediana* (IC 95%)	56,4 meses (52,8; 60,9)

Razão de risco ^a (IC 95%)	0,695 (0,567; 0,852)
Valor p ^b	0,00043

Taxa de resposta		
População n = 668	n = 337	n = 331
Resposta completa (CR) ^a n (%)	102 (30)	12 (4)
Resposta parcial (PR) ^a n (%)	136 (40)	103 (31)
Resposta próxima à completa (nCR) n (%)	5 (1)	0
CR + PR + nCR	238 (71)	115 (35)
Valor p ^b	<10 ⁻¹⁰	
Redução na proteína-M sérica		
População n = 666	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)

Tempo para a primeira resposta em CR + PR		
Mediana	1,4 meses	4,2 meses
Mediana da duração da resposta*		
CR ^a	24,0 meses	12,8 meses
CR + PR ^a	19,9 meses	13,1 meses

Tempo para o próximo tratamento		
Eventos n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana* (IC 95%)	27,0 meses (24,7; 31,1)	19,7 meses (17,0; 21,0)
Razão de risco ^a (IC 95%)	0,557 (0,462; 0,671)	
Valor p ^b	<(= 0,00001)	

Nota: Todos os resultados são baseados em análises efetuadas com uma duração mediana de acompanhamento de 16,3 meses, exceto pela análise de sobrevida global, que foi realizada com um acompanhamento mediano de 60,1 meses.

*Estimativa de Kaplan-Meier; ^aEstimativa da razão de risco está baseada no modelo de risco-proporcional de Cox ajustado pela estratificação de fatores de risco: beta-2-microglobulina, albumina, e região. Uma razão de risco menor que 1 indica uma vantagem para o tratamento VMP. ^bValor p baseado no teste log-rank ajustado pela estratificação de fatores de risco: beta-2-microglobulina, albumina, região. ^aValor de p para Taxa de Resposta (CR + PR) do teste chi-quadrado Cochran-Mantel-Haenszel para os fatores de estratificação. ^aPopulação de resposta inclui pacientes que tiveram mensurada a doença na condição basal.

^bCrítério EBMT: ^a todos os pacientes randomizados com doença serena. ^bAtualização da sobrevida baseada na duração mediana de acompanhamento aos 60,1 meses. NE: não está disponível.

Pacientes elegíveis para transplante de células-tronco: Foram conduzidos três estudos clínicos de fase III (MMY-3001, IFM-2005-01, MMY-3010) para demonstrar a segurança e a eficácia de bortezomibe, como tratamento de indução antes do transplante de células-tronco em pacientes com mieloma múltiplo não tratado anteriormente. Estes estudos foram semelhantes no desenho (randomizados, abertos e multicêntricos) e incluíram 1572 pacientes (homens e mulheres) com idade entre 18 e 75 anos, com mieloma múltiplo em estágio II ou III e com níveis de células plasmáticas na medula óssea de 2 a 25%. Os pacientes receberam um regime de indução que continha bortezomibe, ou um regime de indução que não continha bortezomibe. Estes estudos avaliaram bortezomibe em combinação com: 1) dexametasona e doxorubicina (MMY-3001), 2) talidomida e dexametasona (MMY-3010) ou 3) dexametasona isoladamente (IFM-2005-01). Os regimes de indução que continham bortezomibe foram comparados aos regimes que incluíam vincristina, doxorubicina e dexametasona ou talidomida e dexametasona. Melhores em PFS, TTP, sobrevida global e taxa de resposta pós-indução e pós-transplante foram evidentes em cada um dos estudos. Conforme demonstrado na tabela a seguir.

Tabela 3: Resultados de eficácia dos estudos MMY-3001, IFM-2005-01, MMY-3010 após a administração de tratamento de indução à base de bortezomibe (V).

Desfechos	Tratamento de indução que continha V	Tratamento de indução que não continha Vc	HR: IC de 95% ^a valor p ^b	HR: IC de 95% ^a valor p ^b
MMY-3003	N = 410	N = 411		
*PFS, mediana, meses (IC 95%)	35,0 (30,8; 39,2)	28,1 (24,8; 31,8)	0,76; (0,63; 0,91);	
RR (pós-indução), CR + nCR	18,2 (14,6; 22,3)	6,3 (4,1; 9,0)	3,40 (2,12; 5,45); < 0,001 ^c	
CR + nCR + VGR ^d	84,2 (80,3; 87,5)	61,3 (56,4; 66,0)	0,72 (0,61; 0,84); < 0,001 ^c	
PR ^c (IC de 95%) ^e			3,32 (2,38; 4,62); < 0,001 ^c	

RR (pós-transplante) CR + nCR	32,6 (28,1; 37,3)	19,7 (16,0; 23,9)	1,97 (1,60; 2,39)
CR + nCR + VGR ^d + PR % (IC de 95%) ^e	77,5 (73,1; 81,4)	65,9 (61,1; 70,4)	0,001 ^c 1,74 (1,28; 2,36); < 0,001E

OS, taxa de OS de 3 anos % (IC de 95%) ^d	78,4 (73,9; 82,2)	71,6 (66,8; 75,9)	-
TTP, mediana, meses (IC de 95%) ^d	37,4 (33,3; 39,8)	31,7 (27,4; 35,4)	0,79 (0,65; 0,95); 0,010 ^f

MMY-3010	N = 130	N = 126	
*RR (pós-indução) CR + nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	
CR + nCR + VGR ^d + PR % (IC de 95%) ^e	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	
			3,46 (2,61; 8,22); < 0,001 ^c
			4,63 (1,90; 6,27); < 0,001 ^c

*RR (pós-transplante) CR + nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	
CR + nCR + VGR ^d + PR % (IC de 95%) ^e	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	
			2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^c

PFS, mediana, meses (IC de 95%) ^d	55,5 (31,2; NE)	27,9 (19,8; 34,6)	0,65 (0,45; 0,92); 0,015 ^f
TTP, mediana, meses (IC de 95%) ^d	NE (31,9; NE)	29,0 (23,3; 45,9)	0,64 (0,44; 0,93); 0,017 ^f

OS, taxa de OS de 3 anos (IC de 95%) ^d	81,1 (72,4; 87,3)	77,6 (68,6; 84,3)	-
IFM-2005-01	N = 239	N = 239	

RR (pós-indução) CR + nCR	14,6 (10,4; 19,7)	6,2 (3,5; 10,0)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003 ^b
CR + nCR + VGR ^d + PR % (IC de 95%) ^e	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001 ^b

RR (pós-transplante) CR + nCR	37,5 (31,4; 44,0)	23,1 (18,0; 29,0)	
CR + nCR + VGR ^d + PR % (IC de 95%) ^e	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	
			1,34 (0,87; 2,05); 0,179 ^f

PFS, mediana, meses (IC de 95%) ^d	36,1 (32,5; 41,1)	29,7 (26,3; 37,2)	0,78 (0,60; 1,01); 0,058 ^f
TTP, mediana, meses (IC de 95%) ^d	37,3 (33,6; 41,2)	30,6 (27,2; 38,5)	0,78 (0,60; 1,02); 0,069 ^f

OS, taxa de OS de 3 anos (IC de 95%) ^d	81,4 (74,8; 86,3)	77,3 (70,0; 83,1)	NE
---	-------------------	-------------------	----

IC = intervalo de confiança; CR = resposta completa; nCR = resposta quase completa; VGR = resposta parcial muito boa; PR = resposta parcial boa; PFS = sobrevida livre de progressão; HR = razão de risco; NE = não estimável; OR = *odds ratio*; OS = sobrevida global; TTP = tempo até a progressão.

*Desfecho primário. ^a HR para PFS, OS, e TTP com base em um modelo de Cox estratificado, valor p pelo teste de classificação logística. ^bOR para as taxas de resposta com base na estimativa de Mantel-Haenszel da *odds ratio* comum para as tabelas estratificadas; valores p pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel. ^cClassificado na ocasião do transplante de células-tronco allogenicas. ^dCom base nas estimativas do limite do produto de Kaplan-Meier. ^eInclui o tratamento da Fase de manutenção/ talidomida no grupo de tratamento com vincristina, doxorubicina e dexametasona, e Vc no grupo de tratamento com Vc, doxorubicina e dexametasona. f Inclui o tratamento da Fase de manutenção: interferon-α2b, talidomida ou Vc + talidomida. Observação: A HR < 1 ou OR > 1 indica uma vantagem para o tratamento de indução que contém Vc.

Uma análise dos dados integrada dos 3 estudos demonstrou que o grupo de tratamento à base de bortezomibe havia apresentado melhoras das taxas de resposta pós-transplante e pós-indução, e melhoras da PFS e do TTP, em comparação ao grupo de tratamento não à base de bortezomibe. A duração mediana do acompanhamento para a população integrada foi de 37 meses de tratamento à base de bortezomibe e não à base de bortezomibe. Embora a OS mediana ainda não houvesse sido alcançada em qualquer grupo de tratamento no ocasião do corte clínico, houve uma forte tendência favorecendo o grupo de tratamento à base de bortezomibe, com uma redução de 19% no risco de morte (HR = 0,81; IC de 95%: 0,66; 0,99; p = 0,0402). Semelhante à PFS e ao TTP, as taxas de sobrevida de 1, 2 e 3 anos foram consistentemente mais altas no grupo à base de bortezomibe do que no grupo de tratamento não à base de bortezomibe.

Estudos clínicos de Fase 2 em mieloma múltiplo recidivado: A segurança e a eficácia de bortezomibe IV foram avaliadas em um estudo multicêntrico aberto, com braço único de tratamento, em 202 pacientes que haviam recebido pelo menos 2 tratamentos anteriores e demonstraram progressão durante a terapia mais recente. O número mediano de terapias anteriores foi 6. As características do paciente e da doença na condição basal estão resumidas na **Tabela 4**. Uma injeção intravenosa em *bolus* de bortezomibe 1,3 mg/m²/dose foi administrada 2 vezes por semana por 2 semanas, seguida por um período de descanso de 10 dias (ciclo de tratamento de 21 dias), por mais 8 ciclos de tratamento. O estudo usou modificações da dose em função da toxicidade. Pacientes que apresentaram expectativa de resposta ao tratamento com bortezomibe continuaram o tratamento em um estudo de extensão.

 Tabela 4: Resumo da população de pacientes e características da doença^a.

	Todos os pacientes		Uma linha de tratamento anterior		> 1 Linha de tratamento anterior	
Produto	bortezomibe	Dexa	bortezomibe	Dexa	bortezomibe	Dexa
Desfecho de eficácia	n = 333	n = 336	n = 132	n = 119	n = 200	n = 217
Tempo para progresso						
Eventos n (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
Mediana* (IC 95%)	6,2 meses (4,9; 6,9)	3,5 meses (2,9; 4,2)	7,0 (6,2, 8,8)	5,6 (4,9, 6,3)	4,2 (3,6, 4,9)	2,9 (2,8, 3,5)
Razão de risco ^a (IC 95%)	0,55 (0,44; 0,69)	0,55 (0,38; 0,81)	0,55 (0,38; 0,81)	0,54 (0,42; 0,72)	0,54 (0,42; 0,72)	0,54 (0,42; 0,72)
Valor p ^b	< 0,0001	0,0019	< 0,0019	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Sobrevida global* - Eventos (Mortes) n (%)	51(15)	84(25)	12(9)	24(20)	39(20)	60(28)
Razão de risco ^a (IC 95%)	0,57 (0,40; 0,81)	0,39 (0,19; 0,81)	0,39 (0,19; 0,81)	0,65 (0,43; 0,97)	0,65 (0,43; 0,97)	0,65 (0,43; 0,97)
Valor p ^b	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Taxa de resposta	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
População ^c n = 627						
CR n (%)	20(6)	2(< 1)	8(6)	2(2)	12(6)	0(0)
PR ^a n (%)	101(32)	54(17)	49(38)	27(25)	52(28)	27(13)
nCR ^a n (%)	21(7)	3(< 1)	8(6)	2(2)	13(7)	1(< 1)
CR + PR ^a n (%)	121 (38)	56 (18)	57(45)	29(26)	64(34)	27(13)
Valor p ^b	< 0,0001	0,0035	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Duração mediana da resposta						
CR ^a n (%)	9,9 meses	NE ^d	9,9 meses	NE	6,3 meses	N/A ^e
nCR ^a	11,5 meses	9,2 meses	NE	NE	11,5 meses	9,2 meses
CR + PR ^a	8,0 meses	5,6 meses	8,1 meses	6,2 meses	7,8 meses	4,1 meses

^a Com base no número de pacientes com dados disponíveis na condição basal. As taxas de resposta ao bortezomibe isolado (Tabela 5) foram determinadas por um Comitê de Revisão Independente (CRI) com base nos critérios publicados por Bladt e outros. Resposta completa exigiu > 5% de células plasmáticas na medula, 100% de redução na proteína-M e teste de imunofluorescência. As taxas de resposta utilizando os critérios do "SWGOG" (Southwest Oncology Group) também são mostradas. A resposta de acordo com o "SWGOG" exigiu uma redução > 75% no nível sérico de proteína do mieloma e/ou > 90% da proteína na urina. Um total de 188 pacientes foi avaliado quanto à resposta: 9 pacientes com doença não mensurável não puderam ser avaliados quanto à resposta pelo CRI. Cinco pacientes foram excluídos das análises de eficácia por terem terapia prévia ou doença mínima. Noves pacientes do estudo receberam uma dose inicial de 1,3 mg/m² administrado por via intravenosa. Vinte e oito por cento destes pacientes receberam uma dose de 1,3 mg/m² administrado por via intravenosa. Vinte e oito por cento destes pacientes receberam uma dose de 1,3 mg/m² ao longo do estudo, enquanto que em 33% dos pacientes que iniciaram com uma dose de 1,3 mg/m², foi necessário reduzir a dose durante o estudo. Sessenta e três por cento dos pacientes tiveram pelo menos uma dose suspensa durante o estudo. Em geral, pacientes com resposta completa confirmada receberam 2 ciclos adicionais do tratamento com bortezomibe após a confirmação. Era recomendado que pacientes que não receberam o tratamento com bortezomibe, ou que não receberam o tratamento com bortezomibe por mais de 6 meses, fossem avaliados quanto à resposta por 38 dias (variação de 30 a 127 dias). A sobrevida mediana de todos os pacientes recidivados foi 16 meses (variado < 1 a 183 meses).

Tabela 5: Resumo da evolução da doença.

Análises da resposta (bortezomibe em monoterapia) (N = 188)	N (%)	(IC 95%)
Taxa de resposta global (Bladt) (CR + PR)	52 (27,7%)	(21, 35)
Resposta completa (CR) ^a	5 (2,7%)	(1, 6)
Resposta parcial (PR) ^a	47 (25%)	(19, 32)
Remissão clínica (SWGOG)	33 (17,6)	(12, 24)
Estimativa de Kaplan-Meier para a duração mediana da resposta (IC 95%)	365 dias	(224, NE)

^a Resposta Completa: < 5% de células plasmáticas na medula, 100% de redução na proteína M e teste de imunofluorescência negativo. ^b Resposta Parcial: redução da proteína monoclonal sérica ≥ 50% ou redução da proteína monoclonal urinária ≥ 90% em pelo menos 2 ocasiões por um mínimo de pelo menos 6 semanas; doença óssea e cálcio estáveis. ^c Remissão Clínica (SWGOG): redução da proteína monoclonal sérica ≥ 75% e/ou redução da proteína monoclonal urinária ≥ 90% em pelo menos 2 ocasiões por um mínimo de pelo menos 6 semanas; doença óssea e cálcio estáveis. ^d Resposta Completa não apresentada imunofluorescência. Sob os critérios EBMT, nCR está na categoria de resposta parcial. ^e Em 2 pacientes a imunofluorescência foi desconhecida. ^f O valor p para a taxa de resposta (CR + PR) proveniente do teste p Cochran-Mantel-Haenszel chi-square foi ajustado para os fatores de estratificação. ^g NE não estimável. ^h N/A não aplicável, nenhum paciente encontra-se nesta categoria.

Estudo clínico aberto e randomizado para mieloma múltiplo recidivado comparando bortezomibe intravenoso (IV) com subcutâneo (SC)
Um estudo aberto, randomizado, Fase 3 de não-inferioridade comparou a eficácia e a segurança da administração subcutânea (SC) de bortezomibe versus a administração intravenosa (IV). Este estudo incluiu 222 pacientes com mieloma múltiplo recidivado, os quais foram randomizados a uma taxa de 2:1 para receber 1,3 mg/m² de bortezomibe pelas vias SC ou IV por 8 ciclos. Foi permitido aos pacientes que não tiveram uma resposta ótima [menos que a Resposta Próxima à Completa (nCR)] para serem avaliados após 4 ciclos de tratamento com 1,3 mg/m² de bortezomibe. Pacientes com neuropatia periférica Grau ≥ 2 na linha de base ou contagem de plaquetas < 50.000/mcL foram excluídos. Um total de 218 pacientes foram analisáveis para resposta. Os fatores de estratificação foram baseados no número de linhas de tratamento prévio e o paciente recebeu 1 linha anterior versus mais de 1 linha de tratamento, e no estado do sistema de estadiamento internacional - ISS (incorporando microglobulina-beta - níveis de creatinina e β2-microglobulina) no momento da randomização. Os resultados de eficácia e segurança são apresentados na **Tabela 8**.

Características do paciente	IV	SC
Idade mediana em anos (faixa)	N = 74	N = 148
Sexo: masculino/feminino	64% /36%	64% /36%
Raça: caucasiano		

