

Raccomandazioni d'uso

Mieloma multiplo

Doxorubicina liposomiale dopo almeno una linea di terapia

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Raccomandazioni d'uso n. 7

Marzo 2010

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Indice

Sintesi delle Raccomandazioni	pag. 4
Indicazioni registrate	pag. 5
Metodologia seguita	pag. 5
Contesto attuale e Linee Guida disponibili	pag. 5
Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale	pag. 6
Quesito clinico	pag. 6
Sintesi dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale - Evidenze disponibili	pag. 7
Valutazione delle qualità delle evidenze	pag. 8
Conclusioni sulla qualità delle evidenze	pag. 8
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 10
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 10

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghetti Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seragnoli, Bologna*
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

Gruppo Ematologi (votanti)

Baccarani Michele - *Ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S.Orsola-Malpighi Bologna*
Torelli Giuseppe - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Policlinico, Modena*
Merli Francesco - *Ematologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Rizzoli Vittorio - *Ematologia, Ospedale di Piacenza - Ausl Piacenza*
Zaccaria Alfonso - *Ematologia - Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Cuneo Antonio - *Ematologia - Az. Osp. Univ. Arcispedale S. Anna, Ferrara*

Osservatori GReFO (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
Motola Domenico - *CreVIF, Farmacologia, Università degli Studi di Bologna*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

Agenzia Sanitaria e Sociale regionale - Regione Emilia-Romagna

Rossana De Palma - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*
Alessandro Liberati - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Raccomandazioni d'uso n.2 - 1 Luglio 2009

© Regione Emilia-Romagna 2009

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Doxorubicina liposomiale, mieloma multiplo, Il linea - GReFO marzo 2010

Mieloma Multiplo-doxorubicina liposomiale peghilata (Caelyx®)
dopo almeno una linea di terapia

Sintesi delle Raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti con mieloma multiplo in progressione che hanno ricevuto almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo, è raccomandabile l'impiego di **doxorubicina liposomiale** in associazione a **bortezomib**?

Raccomandazione:

Nei pazienti con mieloma multiplo in progressione che hanno ricevuto almeno un trattamento e sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo la **doxorubicina liposomiale** in associazione a bortezomib può essere utilizzata (nei pazienti cardiopatici).

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa ed un rapporto benefici/rischi incerto).

Indicatore:

Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo doxorubicina liposomiale in associazione a bortezomib indicativamente attorno ad un 20% dei pazienti affetti da mieloma multiplo dopo almeno una linea di terapia.

La qualità delle evidenze è stata considerata **BASSA**. Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti dello studio disponibile, tale giudizio è stato abbassato di due punti per motivi di **validità interna** e **trasferibilità** dei risultati alla pratica clinica.

Si evidenzia, fra i limiti di validità interna, l'utilizzo di un endpoint surrogato (TTP) come esito principale mentre la sopravvivenza globale rimane un esito secondario, inoltre i dati disponibili fanno riferimento ai risultati di un'analisi ad interim. Il comparator utilizzato nello studio registrativo è il bortezomib in monoterapia, non è stata utilizzata una terapia di associazione con antraciclina+bortezomib ponendo qualche limite in termini di trasferibilità del dato alla pratica clinica.

Qualità delle evidenze: BASSA

Il bilancio Benefici/Rischi è stato considerato **INCERTO** (votazione – vedi a fianco)

A fronte di dati non conclusivi che mostrano un vantaggio per la doxorubicina liposomiale in termini di PFS e TTP rispetto al bortezomib da solo, si evidenzia una maggiore incidenza di eventi avversi di grado 3-4, ematologici e non, a carico della terapia di associazione, doxorubicina+bortezomib rispetto alla monoterapia con bortezomib.



Bilancio Benefici/Rischi: INCERTO

La forza della RACCOMANDAZIONE è stata definita come **POSITIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco)



Forza della Raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Indicazioni registrate EMEA/AIFA:

- In monoterapia in pazienti con tumore mammario metastatico, dove sia presente un rischio cardiaco aumentato.
- Per il trattamento del tumore ovarico in stadio avanzato in donne che abbiano fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino.
- **In associazione a bortezomib per il trattamento del mieloma multiplo in progressione in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo.**
- Per il trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS (KS-AIDS), in pazienti con un basso numero di CD4 (linfociti CD4 < 200/mm³) e malattia a livello mucocutaneo o viscerale diffusa. Caelyx può essere utilizzato come chemioterapia sistemica di prima linea o di seconda linea in pazienti affetti da KS-AIDS con malattia già in stadio avanzato o in pazienti intolleranti ad un precedente trattamento chemioterapico sistemico di associazione con almeno due delle seguenti sostanze: un alcaloide della vinca, bleomicina e doxorubicina standard (o un'altra antraciclina).

Metodologia seguita

Il metodo GRADE suggerisce di procedere valutando la qualità delle evidenze prima per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono successivamente meglio esplicitati:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale
3. Sintesi dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

Contesto attuale e Linee Guida disponibili

Il Mieloma Multiplo (MM) è una patologia maligna dei linfociti B caratterizzata da una crescita non controllata delle plasmacellule all'interno del midollo osseo ed accompagnata da ben note manifestazioni cliniche quali anemia, lesioni

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

ossee, alterazioni della funzionalità renale, ipercalcemia ed infezioni ricorrenti. Il MM rappresenta l'1% di tutti i tumori maligni, il 10-15% delle neoplasie emopoietiche, ed il 2 % delle cause di morte per cancro. Per molti anni melphalan e prednisone hanno rappresentato il trattamento standard di questa patologia, con il trapianto di cellule staminali riservato a pazienti selezionati. Con le nuove conoscenze in campo biomolecolare sono ora disponibili farmaci a differente meccanismo d'azione, antiangiogenetico ed antiproteosomico, quali il talidomide, la lenalidomide e il bortezomib, che hanno migliorato significativamente la prognosi di questi pazienti.

Le principali linee guida disponibili sono quelle SIE italiane (http://sie.hematology.it/it/linee_guida.html) e quelle ASH americane (<http://www.hematology.org/>).

Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante/importante/critico o essenziale). Di seguito si riporta la mediana delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio	mediana	importanza
Sopravvivenza globale (overall survival)	8	Critico
Intervallo libero da progressione	6	Importante
Tasso di risposta (response rate)	5,5	Importante
Sopravvivenza libera da progressione (progression free survival)	7	Critico
Q.o.L	6	Importante
Esiti di tossicità generale e specifica	mediana	importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8	Critico
Tossicità di grado III o IV	8	Critico
Anemia di grado III-IV	6	Importante
Trombocitopenia di grado III-IV	7	Critico
Neutropenia di grado III-IV	8	Critico
Vomito di grado III-IV	5	Importante
Stomatite di grado III-IV	7	Critico
Sindrome mano-piede di grado III-IV	7	Critico
cardiotossicità	7	Critico

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

Quesito clinico

Nei pazienti con mieloma multiplo in progressione che hanno ricevuto almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo, è raccomandabile l'impiego di **doxorubicina liposomiale** in associazione a bortezomib?

Sintesi dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale - Evidenze disponibili:

Le evidenze disponibili per la doxorubicina liposomiale riguardano un unico studio, registrativo, pubblicato nel febbraio 2007 (Orlowski, JCO). E' un RCT, di fase III, che valuta l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione bortezomib iv (B 1,3 mg/m² gg 1,4,8,11 ogni 21) e doxorubicina liposomiale (PLD 30 mg/m² gg 4 ogni 21) confrontata con il solo Bortezomib, in pazienti affetti da mieloma multiplo (MM) in progressione dopo risposta ad una o più linee di terapia o refrattari ad un trattamento iniziale. E' uno studio di superiorità, in aperto, che arruola 646 pazienti con PS 0-1, stratificati per valori di β_2 -microglobulinemia al basale e per risposta al precedente trattamento. L'obiettivo principale è il tempo alla progressione (TTP), obiettivi secondari sono la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), l'ORR e la tollerabilità. L'interim analysis dello studio (cut off aprile 2006) effettuata dopo un follow up mediano di 7.2 mesi e valutata da una commissione indipendente, ha documentato un TTP di 6.5 mesi con Bortezomib e di 9.3 mesi con PDL+B, con una riduzione del rischio alla progressione del 45% con PDL+B ($P= .000004$; HR= 1.82; 95% CI, da 1.41 a 2.35). La PFS mediana è risultata di 6.5 mesi per i pazienti trattati con B e di 9.0 mesi con l'associazione PDL+B ($P= .000026$;HR= 1.69; 95% CI, da 1.32 a 2.16). L'aggiornamento dei dati a novembre 2006 (effettuato su richiesta FDA) ha documentato un miglioramento della sopravvivenza (OS) per i pazienti trattati con PDL+B ($P= .0476$;HR, 1.41; 95% CI, da 1.002 a 1.97). Dopo un ulteriore aggiornamento dell' OS (dopo un follow up mediano di 18 mesi su richiesta dell' EMEA) la sopravvivenza globale è risultata simile tra i due bracci di trattamento. L'ORR tra i due bracci di trattamento non ha documentato differenze statisticamente significative. Tossicità di grado 3 e 4 si sono verificate maggiormente nel braccio sperimentale, con un particolare incremento di tossicità ematologica (neutropenia grado 3-4 14% con B vs 30% con PDL+B) e gastrointestinale (diarrea, vomito, mucosite). Tossicità cutanea, tipo handfoot sdr, correlata alla PDL, si è verificata solo nel braccio sperimentale con un'incidenza complessiva del 16%. Le morti correlate al trattamento sono state equivalenti nei due gruppi.

Studio/Autori/ Titolo	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Orlowski RZ et Al. JCO. 2007; 25:3892-3901 Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression.	Doxorubicina liposomiale peghilata (PLD) + Bortezomib	Bortezomib	Time to Progression	- Overall Survival - Progression Free Survival - Tasso di risposta globale

Tab 1. Studi disponibili per la doxorubicina liposomiale nel mieloma multiplo recidivante o refrattario

Valutazione della qualità delle evidenze:

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

- valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

E' uno studio di fase III, in aperto (ma con valutazione da parte di una commissione indipendente), randomizzato, che si pone come obiettivo principale un end point surrogato (TTP), mantenendo l'analisi della sopravvivenza globale (OS) tra gli obiettivi secondari.

L'obiettivo dello studio viene raggiunto, con un risultato statisticamente significativo all'interim analysis.

- altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- **Coerenza tra studi**

E' l'unico studio disponibile.

- **Trasferibilità nella pratica clinica**

Il comparator utilizzato nello studio registrativo è il bortezomib da solo; non è stata utilizzata una terapia di associazione con antraciclina+bortezomib, che può porre dei limiti nella trasferibilità del risultato ottenuto nello studio; anche se è da tenere in considerazione che all'epoca in cui lo studio è stato condotto non erano disponibili dati a supporto dell'associazione di antraciclina + bortezomib.

- **Stime imprecise:** nulla da rilevare

- **Rischio di mancata pubblicazione:** al momento non sono pubblicati dati supportati da un follow up adeguato. Evidenze ad un follow up di 18 mesi si evincono dall'EPAR del farmaco.

Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

La qualità delle evidenze è stata considerata dal Panel complessivamente **BASSA** → il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti degli studi disponibili, tale giudizio è stato abbassato **di 2 punti per motivi di:**

- **validità interna:** è stato considerato come esito principale un esito surrogato, il Time to Progression; la Overall Survival è stata presa in considerazione solo come esito secondario
- **comparator utilizzato** che potrebbe non corrispondere alla migliore terapia standard disponibile, evidenziando dei limiti nella trasferibilità dei risultati.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab 2. Benefici della doxorubicina liposomiale - mieloma multiplo, in II linea (Orlowski RZ et Al. JCO 2007)

Orlowski RZ et Al. JCO 2007; 25:3892-3901				
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento (I)	Controllo (C)	
	N° pazienti: 646	(n. pz 322)	(n. 324)	
RCT di confronto fra due schemi (PLD+bortezomib vs bortezomib), in aperto	<p>Criteri di inclusione/esclusione Pazienti con mieloma multiplo e lesioni misurabili, in progressione dopo 1 o più linee di terapia, oppure refrattari al trattamento iniziale. Paz. con PS 0-1 e senza precedente trattamento con bortezomib; esclusi se precedentem. in progressione dopo regime con antracicline.</p> <p>Caratteristiche al baseline - Età mediana: 61 aa - M vs f → 56% vs 44% - PS status: 0 → 44% 1 → 56% - risposta ai precedenti trattamenti: progressione dopo risposta → 91% progressione durante il trattamento → 9% - b2 microglobulina (mg/L) ≤ 2.5 → 14% > 2.5 e ≤ 5.5 → 56% > 5.5 → 30%</p>	<p>Doxorubicina liposomiale peghilata (PLD) e.v. 30 mg/m2 al gg 4 del ciclo + Bortezomib e.v. 1.3 mg/m2 ai gg 1,4,8, 11 del ciclo di 21 gg</p>	<p>Bortezomib e.v. 1.3 mg/m2 ai gg 1,4,8, 11 del ciclo di 21 gg</p>	<p>Durata prevista: fino a progressione di malattia o tossicità intollerabile o per 8 cicli</p> <p>Possibilità di continuare per i paz. che rispondono dopo gli 8 cicli</p> <p>Follow-up mediano → 7.2 mesi</p>
stratificato per: - livelli di b2 microglobulina - risposta al precedente trattamento (progressione dopo risposta vs progressione durante il trattamento iniziale)				<p>Criteri GRADE (valutazione qualitativa)</p> <p>✓ problemi di validità ✓ problemi di trasferibilità □ incoerenza tra studi □ problemi di stime imprecise □ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo □ problemi legati alla mancata pubblicazione</p>
BENEFICI				
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)				
	Sopravvivenza mediana- OS (95%CI)		effetto	
	PLD + bortezomib In mesi	bortezomib In mesi	Relativo (95%CI)	assoluto
	Non riportato	Non riportato		
	Tasso di mortalità			
Ad aprile 2006 (follow up mediano: 3.9 mesi)	9%	12%	HR 1.48 (0.91-2.41); p=0.113 n.s.	-
Aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza nov. 2006 (su richiesta FDA) (follow up mediano: 10.9 mesi)	17.9%	25.2%	HR 1.41 (1.002-1.97); p=0.0476	?
Aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza ago. 2007 (su richiesta EMEA)* (follow up mediano: 18 mesi)	29.6%	34.2%	HR 0.86 (0.649-1.127); p=0.26	-
	Tasso di sopravvivenza a 15 mesi (95%CI)		Relativo	assoluto
	76% (70%-83%)	65% (58%-73%)	P=0.03	11%**
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)				
	PFS Mediana (95%CI) in mesi		Relativo (95%CI)	assoluto
	9	6.5	HR 1.69 (1.32-2.16)	2.5**
	PLD + bortezomib In mesi	bortezomib in mesi	effetto	
	9.3	6.5	Relativo (95%CI)	assoluto
			HR 1.82 (1.41-2.35)	2.8 mesi**
RR- Tasso risposta globale (esito secondario)				
	PLD + bortezomib %	Bortezomib %	Relativo	assoluto
	44	41	P=0.43	-
Durata della risposta				
	Mediana (95%CI) in mesi		Relativo	assoluto
	n. pz. 144 10.2 (10.3- 13.1)	n. pz 133 7.0 (6.0-13.3)	P=0.0008	3.2 mesi

Tab.3. Rischi della doxorubicina liposomiale - mieloma multiplo, in II linea (Orlowski RZ et Al. JCO 2007)

Orlowski RZ et Al. JCO 2007; 25:3892-3901	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (636 -popolazione di sicurezza)	n. pz 318	n. pz 318	
		PLD + bortezomib	bortezomib	
RISCHI/EVENTI AVVERSI				
	Eventi, grado 3 (4)	Incidenza %		p value
Ematologici	Neutropenia 3 (4)	20 (9)	11 (4)	p<0.001
	Neutropenia febbrile di grado 3-4	3	2	n.d.
	Anemia 3 (4)	7 (2)	7 (2)	p=0.56
	Trombocitopenia 3 (4)	11 (12)	8 (8)	p=0.25
	Sanguinamenti /emorragia di grado 3-4	4	1	n.d.
	Eventi di grado 3 (4)			
Non ematologici	Tossicità di grado 3-4	80	64	p<0.001
	Vomito di grado 3 (4)	4	1	p<0.001
	Stomatite di grado 3 (4)	2	1	p<0.001
	Sindrome mano piede di grado 3 (4)	5	0	p<0.001
	Cardiotossicità 3 (4)			
	Diarrea di grado 3 (4)	7(0)	4 (0)	p=0.034
	Neuropatia periferica di grado 3-4	4	9	n.d.
	Eventi tromboembolici di grado 3-4	1	1	n.d.
	Eventi cardiaci	2	3	n.d.
	Interruzione del trattamento per E.A.	30	24	p=0.09
	Mortalità per ogni causa (entro 30 gg da fine trattamento)	4	3	0.84
	Mortalità correlabile al trattamento	2	2	0.99
n. mediano di cicli di terapia effettuata		5		

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Note:

* dato riportato in EPAR

** differenza assoluta calcolata

Gli eventi avversi con sfondo grigio sono quelli votati dal panel

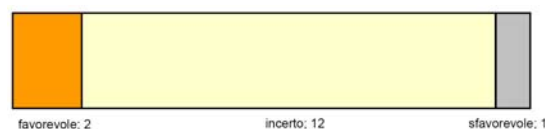
legenda:

ND: non disponibile, NS: statisticamente non significativo

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (15 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea della doxorubicina liposomiale in aggiunta a bortezomib.

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **incerto**.
(votazione - vedi a fianco)



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **positiva debole**.
(votazione - vedi a fianco)



Indicatori di monitoraggio della raccomandazione:

A fronte di evidenze considerate di qualità bassa, del beneficio espresso solo in termini di TTP (Time to progression – tempo alla progressione) e PFS (Progression free survival - sopravvivenza libera da progressione), il panel ha giudicato il bilancio benefici/rischi incerto e ha formulato una raccomandazione positiva debole per l'uso della doxorubicina liposomiale nei pazienti con mieloma multiplo in seconda linea.

Il tasso di utilizzo atteso del farmaco, suggerito dal Panel, rispetto all'intera popolazione con mieloma multiplo sottoposta ad almeno una linea di trattamento dovrebbe essere intorno al 20%. Il farmaco dovrebbe essere preferenzialmente utilizzato nei pazienti cardiopatici.

Bibliografia

EMA. Dossier registrativo Caelyx ® . Scientific Discussion EMEA/H/C/000089/II/0045. Disponibile on line al sito: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Caelyx/Caelyx-H-089-II-45-AR.pdf>

Orlowski RZ et Al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *JCO* 2007; 25:3892-3901

Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). 2004 Disponibile on line all'indirizzo: http://www.siematologia.it/index_tab_08.php?lang=it&menu=lineeguida&page=lineeguida