DCI: BORTEZOMIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 125, cod (L012C): DCI BORTEZOMIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- indicat ca monoterapie sau în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN, la pacienţii adulţi cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi cărora li s-a efectuat un transplant de celule stern hematopoietice sau nu au indicaţie pentru un astfel de transplant.
- indicat în combinaţie cu melfalan şi prednison sau în alte combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN la pacienţii adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.
- indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN pentru iniţierea tratamentului pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Tratamentul trebuie iniţiat şi administrat sub supravegherea unui medic calificat şi cu experienţă în utilizarea agenţilor chimioterapeutici

MIELOM MULTIPLU PROGRESIV (pacienţi trataţi cu cel puţin o terapie anterioară):

- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinaţii terapeutice.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numărul total al administrărilor să nu depăşească 40.

MIELOM MULTIPLU (pacienţi netrataţi anterior)

- pacienţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice:
    - Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinaţii terapeutice.
    - Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
    - Numărul total al administrărilor să nu depăşească 40.

- pacienţi eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice (terapie de inducţie)
    - Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament,
    - Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
    - Pot fi administrate până la 4 - 6 cicluri din acest tratament asociat.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (Internaţional Myeloma Working Group).

Parametrii urmăriţi sunt (adaptat fiecărei situaţii în parte):

- nivelul seric al Proteinei M serice sau urinare (electroforeză cu imunofixare),
- serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,
- leziunile osoase prin imagistică,
- determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),
- plasmocitoza prin aspirat sau biopsie osteomedulară
- cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare şi/sau imunohistochimie.

Subcategorie de răspuns	**Criterii de răspuns**
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochmie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus

	Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:

- Hipersensibilităţii la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienţi şi
- în cazul insuficientei hepatice severe.

VI. REACŢII ADVERSE

- Infecţii şi infestări:
  - foarte frecvente: herpes zoster,
  - frecvente: pneumonie, bronşită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- Tulburări hematologice şi limfatice:
  - foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
  - frecvente: leucopenie, limfopenie.
- Tulburări ale sistemului nervos:
  - foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
  - frecvente: ameţeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- Tulburări qastro-intestinale:
  - foarte frecvente: vărsături, diaree, greaţă, constipaţie,
  - frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulenţă, distensie abdominală, sughiţ, ulceraţii bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:
  - foarte frecvente: erupţii cutanate,
  - frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupţii cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudoraţie, piele uscată, eczemă.

VII. CO-MORBIDITĂŢI

- Pacienţii cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbidităţile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală
- Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariţia oricărui efect toxic non-hematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reiniţiat.

VIII. PRESCRIPTORI:

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.