

DCI: BORTEZOMIBUM

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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

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

- indicat ca monoterapie sau în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN, la pacienții adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant de celule stern hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.
- indicat în combinație cu melfalan și prednison sau în alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN la pacienții adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.
- indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN pentru inițierea tratamentului pacienților adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

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

- Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici

MIELOM MULTIPLU PROGRESIV (pacienți tratați cu cel puțin o terapie anterioară):

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

MIELOM MULTIPLU (pacienți netratați anterior)

- pacienți 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 suprafață corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.
 - Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
 - Numărul total al administrărilor să nu depășească 40.

- pacienți eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice (terapie de inducție)
 - Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 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 și periodicitate)

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

Parametrii urmăriți sunt (adaptat fiecărei situații 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 și/sau imunohistochimie.

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații 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 definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus

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

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:

- Hipersensibilității la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienți și
- în cazul insuficienței hepatice severe.

VI. REACȚII ADVERSE

- Infecții și infestări:
 - foarte frecvente: herpes zoster,
 - frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- Tulburări hematologice și limfatice:
 - foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
 - frecvente: leucopenie, limfopenie.
- Tulburări ale sistemului nervos:
 - foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
 - frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- Tulburări gastro-intestinale:
 - foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație,
 - frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulcerații bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:
 - foarte frecvente: erupții cutanate,
 - frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

VII. CO-MORBIDITĂȚI

- Pacienții cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbiditățile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală
- Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariția 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 reinițiat.

VIII. PRESCRIPTORI:

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