

Bortezomib

PRIRUČNIK ZA OBOLJELE OD MULTIPLOG MIJELOMA

Sadržaj

1. Uvod	3
2. Što je multipli mijelom?	4
3. Liječenje multiplog mijeloma.....	6
4. Što je Bortezomib?	6
5. Kako Bortezomib djeluje?	7
6. Kako se Bortezomib daje?	8
7. Daje li se Bortezomib samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima?	8
8. Kako ćete znati je li liječenje Bortezomibom uspješno i kakav biste odgovor na terapiju mogli očekivati?.....	9
9. Koje su moguće nuspojave te kako se liječe i prevladavaju?	11
Periferna neuropatija	11
Nizak broj krvnih stanica	12
Gastrointestinalne smetnje.....	12
Umor.....	12
Nizak krvni tlak.....	12
Kožni osip	12
Ostale rjeđe nuspojave	13
Bortezomib u interakciji s drugim lijekovima i alkoholom.....	13
10. Dostupnost preko HZZO-a	13
11. Upotreba Bortezomib-a u kliničkim ispitivanjima	14
12. Budućnost	15
13. Pitanja za vašeg liječnika/medicinski tim.....	16
Dodatak 1	17

Odricanje od dogovornosti

Podaci iz ovog priručnika ne smiju zamijeniti savjete vašeg medicinskog tima kojemu se trebate obratiti s pitanjima vezanim za vašu osobnu situaciju.

Zahvaljujemo *Myeloma UK* koja nam je ustupila prava da ovaj tekst prevedemo na hrvatski jezik i objavimo.

Također zahvaljujemo prof. dr. Toni Valkoviću, KBC Rijeka na prilagodbi teksta za naše uvjete.

1. Uvod

Ovaj je priručnik napisan prvenstveno za oboljele od multiplog mijeloma, njihove obitelji i prijatelje. Pruža informacije o lijeku Bortezomibu, koji se koristi u liječenju multiplog mijeloma.

Cilj ovog priručnika je:

- pružiti informacije o Bortezomibu
- odgovoriti na neka vaša pitanja vezana uz Bortezomib
- pomoći vam da donesete odluke o mogućnostima liječenja koja su vam na raspolaganju

Cilj udruge **Mijelom CRO** je pružiti vam informacije o svim raspoloživim terapijama i lijekovima koji se koriste u liječenju multiplog mijeloma.

Tekstove i priručnike dobili smo od *Myeloma UK* te smo ih prilagodili našem zdravstvenom sustavu.

Opće informacije o multiplom mijelomu i životu s multiplim mijelomom potražite u Priručniku o multiplom mijelomu. Besplatni primjerak možete zatražiti na **telefon 01 550 98 05**.

Ovi podaci mogu se preuzeti i s internetske stranice **www.mijelom.hr**.

Za razgovor i pitanja u vezi s bilo kojim aspektom multiplog mijeloma, molimo nazovite broj 01 550 9805.

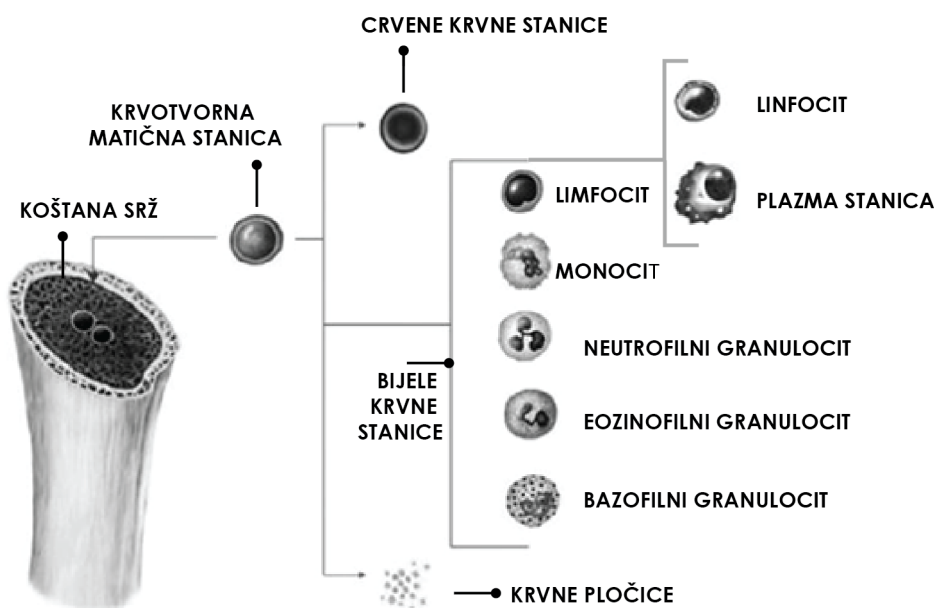
2. Što je multipli mijelom?

Multipli mijelom (ili samo mijelom) vrsta je zloćudnog tumora u kojeg **oboljevaju plazma stanice** koje se normalno nalaze **u koštanoj srži**. Plazma stanice su **vrsta bijelih krvnih stanica** koje čine **dio imunološkog sustava**.

Zdrave plazma stanice proizvode razne vrste **antitijela** (tj. imunoglobulina) koji pomažu u borbi protiv infekcija. Kod multiplog mijeloma, plazma stanice postaju **maligne** i stvaraju samo jednu vrstu antitijela, poznatu kao paraprotein, koja nema korisnu funkciju. Multipli mijelom se najčešće dijagnosticira i detektira otkrivanjem paraproteina.

Koštana srž je „spužvasta“ tvar koja se nalazi u središtu većih kostiju tijela. Osim što sadrži plazma stanice, u koštanoj srži se stvaraju krvne stanice (**crvene krvne stanice**, bijele krvne stanice i **krvne pločice**) (vidi sliku 1). Sve ove stanice potječu od **krvotvornih matičnih stanica**. Plazma stanice redovno čine manje od 5% ukupnog broja krvnih stanica u koštanoj srži.

Slika 1. Koštana srž – odgovorna za proizvodnju krvnih stanica



Multipli mijelom se razvija i raste na više mjesta u kostima (odatle i naziv „multipli mijelom“) gdje je koštana srž aktivna kao što su kosti kralježnice, zdjelice, prsnog koša i područja oko ramena i kukova. Područja koja obično ne zahvaća su ekstremiteti – ruke i stopala – jer kosti u ovim dijelovima ne sadrže aktivnu koštanu srž.

Većinu komplikacija i simptoma multiplog mijeloma uzrokuju gomilanje mijelomskih stanica u koštanoj srži i prisutnost paraproteina u krvi i urinu.

Česti simptomi tj. znakovi bolesti su: bol u kostima, prijelom kostiju, umor uzrokovan anemijom, česte ili povratne infekcije (kao što su bakterijska upala pluća, infekcije urinarnog trakta i herpes zoster), oštećenje bubrega i hiperkalcemija.

Multipli mijelom obično se pojavljuje u poznim godinama života tj. nakon 60-te godine, iako su neki oboljeli mlađi. Također je nešto učestaliji u muškaraca nego li u žena.

Uzroci mijeloma nisu poznati. Izloženost kemikalijama, radijaciji, virusima i oslabljen imunološki sustav smatraju se potencijalnim uzrocima ili faktorima aktivacije bolesti. Vjerojatno je da će se multipli mijelom razviti kada je podložna osoba bila izložena jednom ili više ovih faktora.

Postoji blaga tendencija da se multipli mijelom pojavi među članovima obitelji. Iako se to rijetko događa, postoji mogućnost postojanje nasljednog faktora. Posljednja istraživanja pokazuju da naslijeđene genetske varijacije mogu povećati rizik od multiplog mijeloma iako su potrebni i drugi okolišni faktori za njegov razvoj. Međutim, trenutno ne postoje testovi probira (screeninga) za multipli mijelom.

Osnovni podaci

- Procjenjuje se oko 250 novih slučajeva godišnje
- Između 650 i 750 je broj oboljelih od multiplog mijeloma u Hrvatskoj
- Multipli mijelom čini 15% zloćudnih tumora krvi i 1% svih zloćudnih novotvorina
- Multipli mijelom većinom zahvaća starije osobe, iako se čini da taj broj raste kod mlađih osoba

3. Liječenje multiplog mijeloma

Liječenje multiplog mijeloma može biti vrlo učinkovito u NAPREDOVANJA njegova razvoja, ublažavanju simptoma i komplikacija te u **poboljšanju kvalitete života**. Međutim, iako liječenje produljuje život ono još uvijek ne dovodi do izlječenja. U većini slučajeva provodi se kako bi se postiglo sljedeće:

- što više smanjila tumorska masa (broj stanica multiplog mijeloma)
- što duža kontrola bolesti kada se **provodi liječenje u svrhu održavanja postignutog rezultata liječenja**
- kontrola multiplog mijeloma ako se bolest ponovno vrati (**relaps**)
- ublažavanje simptoma i smanjenje komplikacija uzrokovanih multiplim mijelomom
- poboljšanje kvalitete života
- produljio život

Međutim, neće svima oboljelima od multiplog mijeloma biti potrebno odmah početi s liječenjem i obično se čeka dok mijelom aktivno ne počne uzrokovati simptome i komplikacije.

Liječenje multiplog mijeloma obično je najučinkovitije kada se zajedno koriste dva ili više lijekova s različitim, ali sinergičnim i komplementarnim mehanizmima akcije.

U prošlosti je broj opcija za liječenje multiplog mijeloma bio ponešto ograničen, ali s razvojem novih liječenja u posljednjem desetljeću danas postoji više opcija.

Prije početka liječenja, svaka opcija mora se pažljivo razmotriti kako bi se prednosti liječenja usporedili s mogućim rizicima od nuspojava. U većini slučajeva uzet će se u obzir vaše godine, opće zdravstveno stanje, kondicija i prethodna liječenja.

Duljina liječenja razlikuje se ovisno o vrsti liječenja i stadiju bolesti. Liječenje se obično vrši određeni broj tjedana nakon kojih može, ali i ne mora slijediti razdoblje odmora. Liječenje se najčešće sprovodi u ciklusima koji se ponavljaju i traju neko vrijeme, što ovisi o samim lijekovima i načinu njihove primjene.

4. Što je Bortezomib?

Bortezomib je generički naziv za lijek koji pripada skupini **proteasomskih inhibitora** i koji se koristi za liječenje multiplog mijeloma. Prvi bortezomib korišten na hrvatskom tržištu poznat je pod zaštićenim imenom Velcade® proizvođača Janssen- Cilaga. Danas na tržištu postoji više generičkih lijekova različitih proizvođača.

Otkad je uveden, Bortezomib je pokazao značajan pozitivan učinak na liječenje multiplog mijeloma. Njegovi višestruki mehanizmi djelovanja pokazali su se visoko učinkovitima u napadanju stanica mijeloma što dovodi do brzog smanjenja razine **paraproteina**.

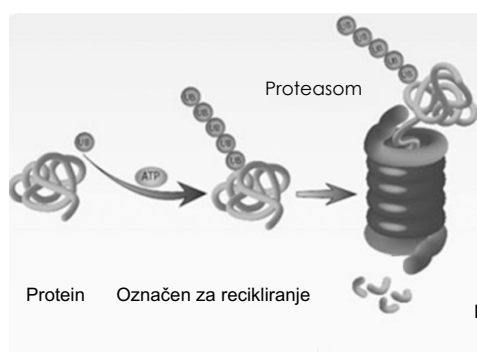
5. Kako Bortezomib djeluje?

Bortezomib djeluje tako da privremeno zaustavlja djelovanje proteasoma. Proteasomi sudjeluju u odstranjivanju, lomljenju i recikliranju oštećenih proteina ili onih koji stanici više nisu potrebni (vidi sliku 1).

Kao posljedica privremenog zaustavljanja djelovanja **proteasoma**, ovi proteini se ne razgrađuju adekvatno, nagomilavaju se u stanici, postaju toksični za stanice mijeloma te tako «zbunjuju» stanicu i izazivaju njezinu smrt. Mijelomske stanice koje se dijele puno više ovise o proteosomima nego zdrave stanice, koje se sporo dijele, pa su stoga mijelomske stanice osjetljivije na Bortezomib.

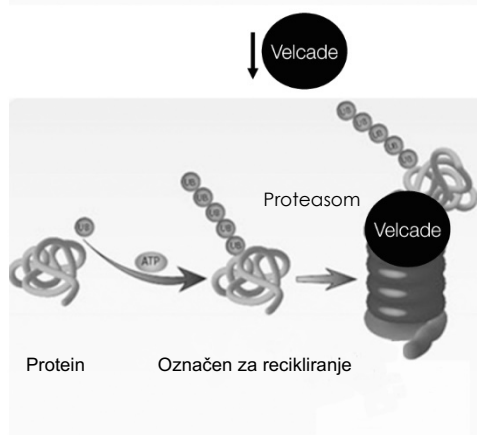
Iako Bortezomib često djeluje i na zdrave stanice, one mogu preživjeti dozu Bortezomiba koja se koristi za liječenje multiplog mijeloma i brzo se od nje oporaviti.

Slika 1 – Bortezomib zaustavlja djelovanje proteasoma



Proteini su pripremljeni za recikliranje.

Proteasom ih razbija u manje proteinske dijelove.



Bortezomib zaustavlja djelovanje proteasoma

čime uzrokuje nakupljanje proteina.

Smatra se da zaustavljanjem rada proteasoma Bortezomib dodatno djeluje i tako što:

- Direktno ubija mijelomske stanice
- Mijenja proizvodnju kemijskih signala koji su presudni za razvoj i preživljavanje mijelomskih stanica
- Sprječava nastanjivanje i pričvršćivanje mijelomskih stanica za stromu koštane srži
- Zaustavlja rast novih krvnih žila (anti-angiogeneza) koje mijelomskim stanicama dovode kisik i hranjive tvari.

6. Kako se Bortezomib daje?

Bortezomib se može davati **intravenozno** (u venu) i **supkutano** (pod kožu), što se sve više koristi. Trebate porazgovarati s liječnikom o tome koje su opcije raspoložive u vašoj bolnici i koje su za vas najprikladnije.

Intravenozna injekcija

Bortezomib se obično daje intravenoznom injekcijom. Davanje injekcije traje samo tri do pet sekundi.

Kako bi se zaštitile vene i smanjile nuspojave na mjestu davanja injekcije, fiziološka otopina prima se intravenozno prije i poslije davanja Bortezomiba. Ona pomaže u ispiranju vena i održavanju ispravne hidratacije tijela kako bi se smanjio rizik od pada krvnog tlaka (vidi XX. stranicu).

Uključujući i krvne testove, koje je potrebno prethodno napraviti, terapija s Bortezomibom može trajati nekoliko sati.

Supkutana injekcija

Bortezomib se sve više daje kao supkutana injekcija. Nedavna istraživanja pokazala su da je ovaj način davanja lijeka jednako učinkovit kao i intravenozna injekcija, ali da znatno smanjuje težinu uobičajene nuspojave koja često oslabljuje organizam i koja se zove **periferna neuropatija**.

7. Daje li se Bortezomib samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima?

Budući da je liječenje multiplog mijeloma često učinkovitije kada se daju dva ili više lijekova s različitim, ali sinergičnim i komplementarnim mehanizmima djelovanja, Bortezomib se obično daje u kombinaciji sa steroidom **deksametazonom**. U kombinaciji s Bortezomibom mogu se davati i drugi lijekovi, primjerice **kemoterapijski lijekovi ciklofosamid, melfalan i adriamicin (doksorubicin)**.

Doziranje, trajanje i učestalost terapije

Točna doza, trajanje i učestalost terapije ovise o nizu faktora i razlikuju se od pacijenta do pacijenta. Ti faktori su:

- Postojeća klinička situacija i individualni faktori pacijenta
- Vaša visina i težina
- Primate li terapiju jednom tjedno ili dva puta tjedno
- U kojem stadiju multiplog mijeloma primate terapiju s Bortezomibom
- U kojoj kombinaciji lijekova primate Bortezomib

Kao kod svakog liječenja, doza se može modificirati ovisno o odgovoru na terapiju i opsegu u kojem moguće **nuspojave** stvaraju probleme.

U svakom slučaju, trebate razgovarati sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom o točnoj dozi, trajanju i učestalosti terapije Bortezomibom.

8. Kako ćete znati je li liječenje Bortezomibom uspješno i kakav biste odgovor na terapiju mogli očekivati?

Cilj kombinacije lijekova za liječenje multiplog mijeloma jest smanjiti broj mijelomskih stanica u **koštanoj srži** te tako smanjiti razinu **paraproteina** u krvi i/ili slobodnih lakih lanaca u urinu. **Odgovor na terapiju** obično znači i **poboljšanje kvalitete života**.

Međutim, kod svakog liječenja multiplog mijeloma, teško je predvidjeti odgovor pojedinog pacijenta.

Odgovor na terapiju ovisi o nizu faktora, uključujući posebnu prirodu vašeg multiplog mijeloma, broj i vrstu prethodnih terapija i njihove nuspojave.

Vaš liječnik mjerit će vaš odgovor na terapiju prema definiranim kriterijima (vidi Dodatak 1 na stranici 20). Uspješnost terapije možete prepoznati po sljedećem:

- Ako je došlo do poboljšanja vezano uz simptome i komplikacije
- Ako je došlo do poboljšanja općeg zdravstvenog stanja koje, međutim, možda neće biti jasno vidljivo prije završetka terapije jer nuspojave mogu privremeno prikriti korist liječenja
- Ako je došlo do poboljšanja kvalitete života

Indikaciju o mogućem uspjehu svojeg odgovora na terapiju možete dobiti i promatrajući kliničko iskustvo i podatke iz **kliničkih ispitivanja**.

Neka od kliničkih ispitivanja u EU služila su kao dokaz za odobrenje Bortezomiba u svrhu liječenja multiplog mijeloma u određenim okolnostima za novodijagnosticirane i prethodno neliječene pacijente.

Neke pojedinosti ovih ispitivanja opisane su u nastavku.

Novo dijagnosticirani multipli mijelom

Podaci iz faze III kliničkog ispitivanja zvanog VISTA ukazali su na to da je više od 70% novodijagnosticiranih pacijenata, koji se nisu smatrali prikladnima za visokodoznu **kemoterapiju** i **transplantaciju krvotvornih matičnih stanica** i koji su se liječili kombinacijom **melfalana**, **prednizona** i **Bortezomib (MPV)**, postiglo **djelomičan odgovor** ili **kompletan odgovor** na terapiju, koji je u prosjeku trajao 17 mjeseci.

Ispitivanje je pokazalo i da je u 43% pacijenata liječenih s MPV-om razdoblje neuzimanja lijeka trajalo dulje od dvije godine.

Relaps multiplog mijeloma

Podaci iz faze III međunarodnog kliničkog ispitivanja (zvanog APEX) pokazali su da je više od 40% pacijenata s relapsom mijeloma postiglo djelomičan ili kompletan odgovor na sam Bortezomib. **Trajanje odgovora** (remisija, povlačenje simptoma bolesti) bilo je približno godinu dana.

Međutim, kako je ranije navedeno, Bortezomib se najčešće daje u kombinaciji s deksametazonom. U ovoj kombinaciji dolazi do djelomičnog odgovora u više od 60% pacijenata s relapsom bolesti. Zbog poboljšane učinkovitosti kombinacije tih dvaju lijekova, u postojećoj redovnoj praksi oni se obično prepisuju zajedno.

Odgovor na terapiju može se daljnje poboljšati uvođenjem drugih lijekova. Na primjer, podaci iz jednog kliničkog ispitivanja pokazali su da je dodavanjem ciklofosfamida kombinaciji Bortezomiba i deksametazona došlo do potpunog ili djelomičnog odgovora u 75% pacijenata. Za razliku od toga, u 47% pacijenata došlo je do ovih odgovora davanjem kombinacije Bortezomiba i deksametazona te u 27% pacijenata davanjem samo Bortezomiba. Stoga neki liječnici mogu dodati ciklofosfamid standardnoj kombinaciji Bortezomiba i deksametazona.

9. Koje su moguće nuspojave te kako se liječe i prevladavaju?

Kao i ostali lijekovi, i Bortezomib ima određen broj mogućih nuspojava. One se znatno razlikuju od pacijenta do pacijenta i mogu biti lakše i teže. Budući da se nuspojave obično mogu liječiti ili prevladati, važno je da ih odmah istaknete svojem liječniku ili medicinskoj sestri.

Vaš liječnik ili medicinska sestra znat će za vaše nuspojave samo ako im vi to kažete. Što ih prije upozorite na razvoj nuspojava, prije će vam moći pomoći da umanjite njihove moguće posljedice na terapiju.

Često je najbolji način da se nuspojave umanje smanjiti dozu i/ili promijeniti učestalost primanja Bortezomiba, na primjer da se daje jednom tjedno. Dokazano je da je i manja doza Bortezomiba još uvijek učinkovita, ali uzrokuje manji broj nuspojava. Nažalost, ako nuspojave postanu zabrinjavajuće, možda će biti potrebno sasvim prekinuti liječenje i razmotriti druge opcije.

Najčešće nuspojave su:

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija naziv je za oštećenje živaca na šakama, stopalima, rukama i nogama, koje može izazvati utrnulost, trnce, pojačanu osjetljivost i bol. To je najznačajnija i najproblematičnija nuspojava Bortezomiba te pogađa i do 30% pacijenata.

Perifernu neuropatiju mogu izazvati i drugi lijekovi za liječenje mijeloma, kao što su talidomid i **vinkristin**, kao i sam multipli mijelom. Nedavna istraživanja ukazuju na to da rizik od periferne neuropatije uzrokovane liječenjem može biti genetski uvjetovan.

Najbolji način za sprječavanje periferne neuropatije je budno pratiti i što prije izvijestiti svojeg liječnika/medicinsku sestru o simptomima kao što su utrnulost, trnci i bilo koje promjene u osjetima šaka i stopala. Mnoge bolnice koriste upitnike za evidenciju nuspojava, koji mogu biti jako korisni jer daju objektivan zapis simptoma.

Ako periferna neuropatija postane problematična, doza i učestalost davanja Bortezomiba mogu se smanjiti kako bi terapija bila podnošljivija i kako bi se smanjio rizik od trajnih oštećenja. U većini slučajeva simptomi će se ublažiti ili nestati nakon što se smanji doza i/ili učestalost davanja Bortezomiba. Ako se tako ne postupi, to u pojedinim slučajevima može spriječiti vašeg liječnika da koristi druge terapije s istim profilom nuspojava u budućnosti.

U nekim se slučajevima liječenje s Bortezomibom treba privremeno zaustaviti ili, ako dođe do teške periferne neuropatije, sasvim prekinuti i razmotriti druge opcije.

Bol i nelagoda od periferne neuropatije uzrokovane Bortezomibom mogu se ublažiti laganom masažom, vrućim kupkama, toplim/hladnim oblozima i obraćanjem pozornosti na držanje tijela. Bol uzrokovana oštećenjem živaca često zahtijeva uzimanje lijekova protiv bolova kao što su **pregabalin** i **gabapentin**.

Drugi postupci za koje se govori da pomažu ublažiti simptome periferne neuropatije dodaci su prehrani, primjerice vitamin B, folna kiselina, razni dodaci aminokiselina i masaža s kakaovim maslacem. Međutim, ovo nisu službene terapije i dokazi koji upućuju na njihove

prednosti su ograničeni. Prije nego što se na njih odlučite, o ovim opcijama trebate porazgovarati sa svojim liječnikom.

Nizak broj krvnih stanica

Bortezomib može uzrokovati smanjen broj **crvenih i bijelih krvnih stanica** te **krvnih pločica** (trombocita) u krvi. **Trombociti** su krvne stanice na koje će Bortezomib najvjerojatnije utjecati. Iako smanjen broj trombocita (**trombocitopenija**) može povećati rizik od krvarenja, to se obično ne događa. Međutim, ako vaš broj trombocita postane prenizak, možete ih dobiti transfuzijom.

Nizak broj crvenih krvnih stanica uzrokuje **anemiju** i umor. Ako postanete anemični, bit će vam potrebna transfuzija krvi ili neki lijek, npr. eritropoetin (nije registriran u RH za tu indikaciju), kako bi se povećao broj crvenih krvnih stanica.

Zbog niskog broja bijelih krvnih stanica možete biti podložniji infekcijama. Možda ćete trebati poduzeti dodatne mjere opreza, primjerice izbjegavati mjesta puna ljudi i zamoliti obitelj i prijatelje da vas ne posjećuju ako imaju infekcije kao što su prehlada ili kašalj. Ako vam je broj bijelih krvnih zrnaca jako nizak, možete dobiti lijekove za povećanje njihova broja, primjerice **faktor stimulacije granulocitnih kolonija**.

Pri svakoj terapiji Bortezomibom napraviti će vam se krvna slika kako bi se provjerilo je li broj krvnih stanica unutar normalnih vrijednosti. U nekim slučajevima liječenje Bortezomibom može se odgoditi dok vam se krvna slika ne popravi. Ovo može trajati nekoliko tjedana i ne bi trebalo utjecati na aktivnost multiplog mijeloma te ne znači da će vam se mijelom odjednom proširiti ako odmah ne primite lijek.

Gastrointestinalne smetnje

Bortezomib može uzrokovati proljev, zatvor, mučninu i povraćanje. Iako su ove nuspojave obično blage i lako ih je prevladati, u nekim slučajevima mogu postati problematične. Važno je uzimati dovoljno tekućine i imati uravnoteženu prehranu. Liječnik vam može prepisati određene lijekove koji pomažu u sprječavanju i kontroli ovih simptoma, stoga obavezno o njima što prije obavijestite medicinsko osoblje.

Umor

Još jedna moguća posljedica liječenja Bortezomibom je osjećaj umora. U nekim slučajevima postoji više medicinskih i nemedicinskih strategija za savladavanje umora. Umor koji uzrokuje Bortezomib obično prestaje ubrzo nakon završetka terapije.

Nizak krvni tlak

Bortezomib može uzrokovati pad krvnog tlaka, od čega možete osjećati ošamućenost, vrtoglavicu i kao da ćete se onesvijestiti. Ako ste prije imali hipotenziju (nizak krvni tlak) ili uzimate lijekove za sniženje krvnog tlaka, možda ćete trebati smanjiti ili zaustaviti liječenje dok primete Bortezomib. Održavanje dobre hidratacije tijela može spriječiti hipotenziju, posebice dok primete Bortezomib.

Kožni osip

Kod nekih oboljelih koji se liječe Bortezomibom može se pojaviti kožni osip, koji može svrbiti i koji je potrebno liječiti **antihistaminicima** i/ili steroidnim kremama. Ako postane posebno zabrinjavajuće, potrebno je privremeno prestati s uzimanjem Bortezomiba i ponovo ga započeti uzimati u nižoj dozi.

Ostale rjeđe nuspojave

Kako to obično biva kod svakog liječenja, postoji određen broj rjeđih nuspojava koje se mogu pojaviti, a od kojih neke mogu biti i ozbiljne. Stoga trebate budno pratiti pojavu svih novih i neočekivanih simptoma te o njima što prije obavijestiti svoga liječnika/medicinsku sestru.

Bortezomib u interakciji s drugim lijekovima i alkoholom

Svojeg liječnika trebate obavijestiti o uzimanju drugih lijekova, uključujući biljne i homeopatske lijekove, koje on nije prepisao i za koje ne zna. Alkohol se općenito ne preporučuje i njegovo uzimanje za vrijeme liječenja Bortezomibom treba biti strogo ograničeno jer može pogoršati nuspojave kao što su ošamućenost i umor.

10. Dostupnost preko HZZO-a

Kada se prikupi dovoljno dokaza koji pokazuju da je novi lijek siguran i učinkovit, regulatorna tijela mogu dati odobrenje za njegovu upotrebu. Postupak stavljanja lijeka na osnovnu ili dopunsku listu HZZO-a slijedi nakon što Agencija za lijekove i medicinske proizvode odobri stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj.

Liječenje na teret sredstava HZZO-a, sukladno Popisu posebno skupih lijekova sa Osnovne liste lijekova HZZO-a trenutno je moguće prema slijedećoj indikaciji:

» Za bolesnike sa diseminiranim multiplim mijelomom u 2. ili 3. liniji liječenja, u kojih nije postignut terapijski odgovor u prethodnom liječenju, a koji nisu prethodno liječeni bortezomibom, odobrava se 4 ciklusa liječenja te, u slučaju povoljnog učinka, odobrava se primjena još 4 ciklusa terapije. Nastavak liječenja moguć je isključivo kod pozitivnog tumorskog odgovora na provedeno liječenje (kompletna remisija, parcijalna remisija ili stabilna bolest). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.«

Smatra se da je pacijent odgovorio na Bortezomib ako dođe do najmanje 50% i više smanjenja paraproteina (djelomičan ili kompletni odgovor) nakon četiri ciklusa liječenja.

Prema ovoj shemi, pacijenti s djelomičnim odgovorom nastaviti će primati Bortezomib, dok će oni koji nisu odgovorili na terapiju prekinuti liječenje Bortezomibom i sa svojim liječnikom razmotriti druge mogućnosti liječenja.

U slučajevima kada paraprotein u krvi oboljelog nije moguće mjeriti, npr. ako se radi o multiplom mijelomu lakih lanaca, odgovor na Bortezomib definira se mjerenjem slobodnih lakih lanaca u urinu. Djelomičan odgovor znači smanjenje slobodnih lakih lanaca u urinu od najmanje 90% u četiri ciklusa liječenja.

Za specifične podatke o dostupnosti novih lijekova u RH obratite se udruzi Mijelom CRO.

11. Upotreba Bortezomib-a u kliničkim ispitivanjima

Iako je Bortezomib već priznat kao lijek u liječenju mijeloma i dalje se istražuje njegova primjena u različitim stadijima mijeloma kako bi se pronašli još bolji načini za njegovo korištenje. Proučava ga se u kombinaciji s drugim trenutno dostupnim lijekovima i tek novootkrivenim lijekovima kod novodijagnosticiranih pacijenata, kao i kod pacijenata s relapsom, te onih s refraktornom bolešću.

Tablica 1 prikazuje neka posljednja klinička ispitivanja koja su provedena diljem svijeta

Tablica 1. Aktualna klinička istraživanja Bortezomib *provedena u UK

Stadij multiplog mijeloma	Opis
Novo dijagnosticirani	<ul style="list-style-type: none">• Bortezomib u kombinaciji s Revlimid-om® i deksametazonom• Bortezomib u kombinaciji s Revlimid-om, deksametazonom i Doxil-om®• Bortezomib u kombinaciji s ciklofosamidom, deksametazonom i Doxil-om®• Bortezomib u kombinaciji s novootkrivenim lijekom vorinostatom, Revlimid-om i deksametazonom
Relaps/progresija bolesti	<ul style="list-style-type: none">• *Bortezomib u kombinaciji s Adriamycin-om i deksametazonom praćen s drugom transplantacijom matičnih stanica• *Bortezomib u kombinaciji s vorinostatom• *Bortezomib u kombinaciji s novootkrivenim lijekom panobinostatom i deksametazonom• *Bortezomib u kombinaciji s novootkrivenim lijekom KW-2478
Tinjajući mijelom	<ul style="list-style-type: none">• Bortezomib (niske doze) sam

Ukoliko primete ili ćete uskoro primiti Bortezomib kao dio kliničkog istraživanja morate dobiti određene egzaktno informacije o samom kliničkom istraživanju, kao i o svim drugim lijekovima uključenim u istraživanje pored Bortezomiba.

Ako ste zainteresirani za sudjelovanje u kliničkom istraživanju trebali biste se prije svega obratiti svom liječniku.

12. Budućnost

Bortezomib predstavlja najveći napredak u liječenju mijeloma u posljednje vrijeme i ishod liječenja u pacijenata s mijelomom se drastično poboljšao uz upotrebu Bortezomiba. Ne samo da je porasla stopa odgovora na terapiju nego i ukupno preživljenje.

Obzirom da je Bortezomib relativno novi lijek, postoji još puno toga što trebamo naučiti kako bismo ga znali najbolje koristiti kod mijeloma.

Kliničke studije koje su u tijeku ispituju djelovanje Bortezomiba u kombinaciji s trenutno dostupnim i/ ili novootkrivenim lijekovima u različitim stadijima mijeloma. Dosadašnji rezultati su obećavajući, te ukazuju da se Bortezomib može uspješno i sigurno primijeniti u različitim kombinacijama u svrhu poboljšanja stope odgovora na terapiju.

Usprkos njegovoj učinkovitosti u mnogih pacijenata, još uvijek postoje neki pacijenti koji ne odgovaraju dobro na Bortezomib. Veliki naglasak se stavlja na otkrivanje uzroka lošeg odgovora, a posebna pozornost usmjerena je boljem razumijevanju genetskih čimbenika. Postoji nada da će ta saznanja pomoći pri identifikaciji nekih specifičnosti mijeloma, koje bi se mogle koristiti u predviđanju odgovora na liječenje, što će u budućnosti voditi prema individualiziranijem pristupu u liječenju pacijenata s mijelomom.

Uspjeh Bortezomiba doveo je također do razvoja druge generacije proteasomskih inhibitora kao što je karfilzomib. Monoterapija karfilzomibom u drugom i kasnijim relapsima bolesti pokazala je ohrabrujuće dugotrajne odgovore u takvih pacijenata, a posebice u onih koji su postali rezistentni na Bortezomib. Provede se testiranja u kombinaciji s drugim postojećim lijekovima i u različitim stadijima mijeloma. Značajno je i to što se pokazalo da karfilzomib ima manju incidenciju pojave periferne neuropatije nego Bortezomib. Dodatna pogodnost je što se neki od novih proteasomskih inhibitora primjenjuju oralno.

13. Pitanja za vašeg liječnika/medicinski tim

Zapisivanje pitanja prije posjeta liječniku i davanje primjerka tih pitanja vašem liječniku na početku konzultacija može vam pomoći.

Možete ponijeti komad papira i olovku da možete zabilježiti još neka dodatna pitanja kojih se sjetite usput.

Primjeri nekih pitanja na koja ćete možda trebati odgovor:

- Hoće li mi Bortezomib pomoći?
- Dajete li mi Bortezomib kao dio kliničkog ispitivanja?
- Koji su ciljevi liječenja Bortezomibom?
- Postoje li druge mogućnosti liječenja?
- Je li Bortezomib odgovarajući lijek za mene s obzirom na moj stadij bolesti?
- Koliko vi i vaš tim imate iskustva u upotrebi Bortezomiba?
- Koliko dugo bih mogao biti na Bortezomibu?
- Koje neželjene popratne pojave mogu očekivati?
- Hoću li dobivati nešto za sprječavanje neželjenih popratnih pojava?
- Što bih trebao napraviti ako budem imao neku neželjenu popratnu pojavu?
- Koje neželjene popratne pojave trebam hitno prijaviti i kome?
- Koje su opcije dostupne ako mi Bortezomib ne bude pomagao ili ako prestane djelovati?

Dodatak 1

Pojednostavljeni kriteriji korišteni za mjerenje odgovora na terapiju prema *International Myeloma Working Group* (kriteriji su pojednostavljeni za potrebe pacijenata)

Ishod terapije tj. odgovor na terapiju	Definicija
Strogi kompletan odgovor (sCR)	Slobodni laki lanci ispod normalnih vrijednosti i odsutnost mijelomskih stanica u koštanoj srži (uz ostale kriterije koji vrijede za kompletni odgovor)
Kompletan odgovor (CR)	5% ili manje plazma stanica u koštanoj srži; nedetektabilan paraprotein u krvi i urinu
Vrlo dobar djelomičan odgovor (VGPR)	Paraprotein se može dokazati u krvi ili urinu imunofiksacijom, ali ne i elektroforezom; smanjenje paraproteina za 90% ili više u krvi i urinu
Djelomičan odgovor (PR)	Smanjenje paraproteina za više od 50% u krvi i za 90% u 24h-urinu
Stabilna bolest (SD)	Ne odgovara kriterijima za CR, VGPR, PR ili progresivne bolesti
Progresivna bolest	Porast paraproteina za više od 25% u krvi i urinu, ili porast broja plazma stanica u koštanoj srži za 25% ili razvoj novih simptoma povezanih s mijelomom