



Conoscere
EMPLICITI[®]
(elotuzumab)



12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607 USA

Telefono:

+ 1 800-452-CURE (2873)
(Stati Uniti e Canada)

+1 818-487-7455
(tutto il mondo)

Fax: +1 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org



© 2017, International Myeloma Foundation. Tutti i diritti riservati.

Una pubblicazione della **International Myeloma Foundation**

Chi siamo

La International Myeloma Foundation (IMF), fondata nel 1990, è stata la prima organizzazione di beneficenza, nonché la più grande, ad occuparsi specificamente di mieloma nel mondo. L'IMF conta oltre 350.000 membri in 140 paesi e si rivolge ai pazienti affetti da mieloma, ai loro familiari e alla comunità medica. L'IMF fornisce una vasta gamma di informazioni nelle aree della **Ricerca, Divulgazione, Supporto e Sensibilizzazione**:

RICERCA L'IMF è leader globale nella ricerca collaborativa internazionale sul mieloma. L'IMF sostiene la ricerca effettuata in laboratorio e, fin dal 1995, ha conferito oltre 100 borse di studio a ricercatori junior e senior. Attraverso l'International Myeloma Working Group (IMWG), l'IMF riunisce inoltre gli esperti leader a livello internazionale, per tracciare la rotta verso una terapia, guidare la prossima generazione di clinici e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

DIVULGAZIONE Vengono organizzati in tutto il mondo seminari a carattere divulgativo per i pazienti e i loro familiari, workshop nei centri medici e workshop presso l'IMF. Questi incontri mettono direttamente a disposizione dei pazienti e dei loro familiari informazioni aggiornate presentate da specialisti e ricercatori leader nel campo del mieloma. Il nostro archivio che contiene oltre 100 pubblicazioni per i pazienti, per coloro che si occupano della loro assistenza e per i professionisti della sanità, viene aggiornata ogni anno ed è consultabile gratuitamente. Le pubblicazioni sono stampate in oltre 20 lingue.

SUPPORTO I coordinatori della nostra InfoLine rispondono alle domande e forniscono supporto e informazioni telefonicamente e via e-mail a migliaia di famiglie ogni anno. L'IMF sostiene una rete di oltre 150 gruppi di supporto e si occupa della formazione di centinaia di pazienti, assistenti e infermieri dedicati che svolgono attività di volontariato alla guida di questi gruppi nelle loro comunità.

SENSIBILIZZAZIONE Il programma di Sensibilizzazione IMF ha l'obiettivo di sensibilizzare il pubblico in merito ai problemi di salute che colpiscono la comunità del mieloma. Negli USA a livello nazionale, l'IMF è alla guida di due gruppi che si occupano della sensibilizzazione sul tema della copertura assicurativa. Migliaia di advocates preparati dall'IMF hanno un impatto positivo ogni anno nella lotta ai problemi della comunità del mieloma.

Richiedete maggiori informazioni su come l'IMF stia attualmente facilitando il miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da mieloma, sforzandosi, nel contempo, di prevenire e di giungere ad una cura. Contattateci al numero telefonico o visitate il sito web myeloma.org.

Migliorare la vita **Trovare la cura**

Indice

Contenuti del presente manuale	4
Cos'è Empliciti?	5
Come funziona Empliciti?	5
Quali sono stati i risultati ottenuti con Empliciti nelle sperimentazioni cliniche?	6
Quali sono le indicazioni per il trattamento con Empliciti?	7
In che modo viene somministrato Empliciti?	8
Quali sono la dose e il ritmo di assunzione di Empliciti associato a Revlimid e desametasone?	8
Quali sono i possibili effetti collaterali di Empliciti associato a Revlimid e desametasone, e come vengono gestiti?	8
Conclusioni	14
Termini e definizioni	14

Contenuti del presente manuale

La serie di manuali *Understanding (Conoscere)* pubblicata dall'IMF è stata concepita allo scopo di offrire al paziente una panoramica dei trattamenti e delle terapie di supporto per il **mieloma multiplo** (di seguito indicato semplicemente come "mieloma"). Una spiegazione dei termini in **grassetto** è disponibile nella sezione "Termini e definizioni" al fondo del presente manuale e in un compendio più esaustivo del lessico relativo al mieloma, il *Glossary of Myeloma Terms and Definitions (Glossario dei termini e delle definizioni del mieloma)* dell'IMF pubblicato sul sito glossary.myeloma.org.

Il presente manuale è stato concepito allo scopo di fornire informazioni su un

farmaco chiamato Empliciti® (noto anche con il nome generico di elotuzumab): il modo in cui agisce, i risultati delle **sperimentazioni cliniche** con Empliciti, come e quando Empliciti viene somministrato, e come gestire gli **effetti collaterali** (detti anche "reazioni avverse").

Prima di questo manuale, potrebbe essere utile leggere un'altra pubblicazione dell'IMF dal titolo *Understanding the Immune System in Myeloma (Conoscere e comprendere il sistema immunitario in caso di mieloma)*, che fornisce informazioni di carattere generale sui diversi tipi e sulle funzioni delle cellule del **sistema immunitario**, su come collaborano per proteggerci, sul modo in cui il mieloma colpisce il sistema immunitario, e su come Empliciti spinga le cellule immunitarie ad attaccare il mieloma.

Cos'è Empliciti?

Empliciti è il primo **anticorpo monoclonale** immunostimolante a ricevere l'approvazione per il trattamento del mieloma. La Food and Drug Administration (FDA, Agenzia per gli alimenti e i medicinali) statunitense ha approvato l'utilizzo del farmaco in combinazione con Revlimid® (lenalidomide) e lo **steroido** desametasone, poiché le sperimentazioni cliniche hanno dimostrato la maggiore efficacia di questa combinazione rispetto a Revlimid e desametasone senza Empliciti. Questo **anticorpo** viene creato in laboratorio invece che nel corpo umano ed è stato progettato per avere come target una proteina specifica detta "SLAMF7" presente sulla superficie della maggior parte delle cellule mielomatose. SLAMF7 è l'acronimo di "Signaling Lymphocytic Activation Molecule" (molecola di attivazione della

segnalazione dei linfociti). La SLAMF7 compare anche sulla superficie di una sottocategoria di **globuli bianchi (WBC)**, le cellule che compongono il nostro sistema immunitario) denominata **cellule natural killer (NK)**. Le cellule NK sono cellule immunitarie aventi il compito di riconoscere e distruggere le cellule **tumorali**.

Come funziona Empliciti?

Sia le cellule NK che le cellule mielomatose sono dotate di recettori per la proteina SLAMF7. Empliciti si lega al recettore per la SLAMF7 delle cellule NK, spingendole a legarsi a e ad attaccare le cellule mielomatose tramite i recettori di superficie della SLAMF7 presenti su di esse (vedere Figura 1). Legandosi direttamente alle cellule mielomatose, Empliciti le "contrassegna" per essere distrutte dalle cellule NK. Quindi, Empliciti agisce in base a un duplice approccio:

Figura 1. Utilizzo di cellule NK (natural killer) per contrastare il mieloma con Empliciti (elotuzumab, anti-SLAMF7)

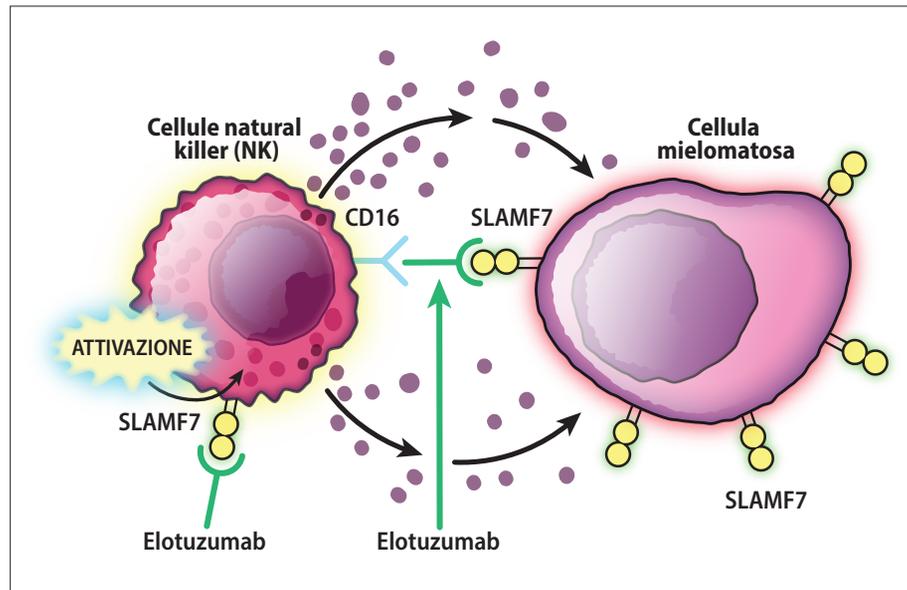
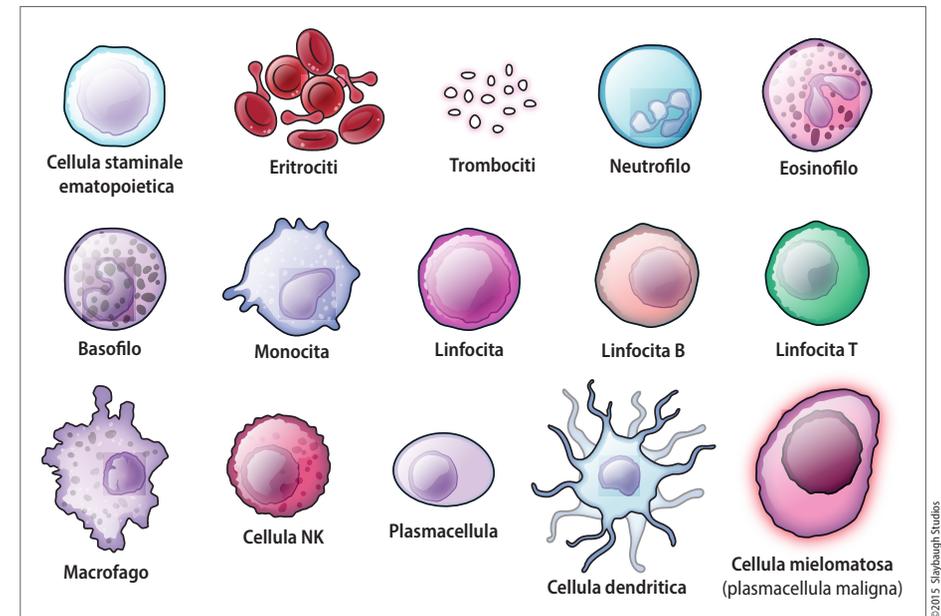


Figura 2. Cellule immunitarie coinvolte nel mieloma



- fornisce un ponte di legame tra le cellule NK e le cellule mielomatose;
- spinge le cellule NK a legarsi a tale ponte e ad attaccare direttamente le cellule mielomatose dall'esterno.

Poiché Empliciti stimola le cellule immunitarie ad attaccare le cellule mielomatose, non soltanto contribuisce all'eliminazione delle cellule tumorali, ma sembra anche stimolare una risposta immunitaria continuativa contro il mieloma.

Quali sono stati i risultati ottenuti con Empliciti nelle sperimentazioni cliniche?

Lo studio clinico randomizzato di fase III ELOQUENT-2 per pazienti affetti da mieloma in recidiva e/o refrattario ha confrontato il "gruppo di controllo" dei pazienti riceventi Revlimid e desametasone a bassa dose al "gruppo sperimentale" dei pazienti riceventi Empliciti associato a Revlimid e desametasone a bassa dose. I dati di questo studio clinico sono stati presentati alla FDA per richiedere l'approvazione di Empliciti in combinazione con Revlimid e desametasone a bassa dose. Per ulteriori informazioni su Revlimid, consultare la pubblicazione dell'IMF *Understanding REVLIMID® (lenalidomide) (Conoscere REVLIMID® (lenalidomide))*. Per ulteriori informazioni sul desametasone, consultare la pubblicazione dell'IMF *Understanding Dexamethasone and Other Steroids (Conoscere e comprendere il desametasone e altri steroidi)*.

Lo studio clinico ELOQUENT-2 ha arruolato 646 pazienti in 224 centri di studio di 21 paesi. I pazienti arruolati sono stati assegnati in maniera casuale: 321 pazienti al gruppo sperimentale e

325 al gruppo di controllo. Tutti i pazienti avevano ricevuto in precedenza da 1 a 3 terapie e avevano risposto a Revlimid. Quasi 1/3 dei pazienti era affetto da **mieloma ad alto rischio**, e più di 1/3 era refrattario all'ultima terapia seguita. I pazienti hanno ricevuto il trattamento fino alla progressione del mieloma o finché non sono più stati in grado di tollerare la terapia.

Nello studio clinico ELOQUENT-2, l'aggiunta di Empliciti a Revlimid e desametasone ha portato a una riduzione del 30% del rischio di **progressione di malattia**. La durata mediana della remissione, o **sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression-free survival)**, è aumentata di 4,5 mesi con Empliciti associato a Revlimid e desametasone (19,4 mesi) rispetto a Revlimid e desametasone soltanto (14,9 mesi). Si è registrata una sopravvivenza libera da progressione di 24,5 mesi, con il 41% dei pazienti che ricevevano Empliciti associato a Revlimid e desametasone in quel momento ancora in remissione rispetto al 27% dei pazienti del gruppo di controllo. Il **tasso di risposta complessivo (ORR, overall response rate)** nel gruppo con Empliciti è stato del 79%, contro il 66% del gruppo di controllo. A 24,5 mesi dall'inizio dello studio clinico, il 35% dei pazienti nel braccio con Empliciti partecipava ancora allo studio, contro il 21% dei pazienti nel braccio di controllo.

Nota importante: con il passare del tempo, è aumentata la differenza tra la sopravvivenza libera da progressione dei pazienti trattati con Empliciti associato a Revlimid e desametasone e quella dei pazienti trattati con Revlimid e desametasone soltanto. Questo aumento

delle durata della **risposta** nei pazienti che hanno ricevuto Empliciti suggerisce che l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale a Revlimid e desametasone stimola nei pazienti una risposta immunitaria continuativa contro il mieloma.

Se Empliciti migliora la risposta dei pazienti a Revlimid e desametasone stimolando le cellule immunitarie, è vero anche il contrario: Revlimid migliora la risposta dei pazienti a Empliciti. I risultati di precedenti studi clinici sul mieloma con il solo Empliciti, confrontati con quelli che includevano anche Revlimid e desametasone, hanno dimostrato che Revlimid è una parte indispensabile della terapia. Senza il **farmaco immunomodulatore** (Revlimid), Empliciti ha mostrato un effetto minimo contro il mieloma. Revlimid agisce esclusivamente sulle cellule NK, rendendole più efficaci nell'eliminare le cellule mielomatose. Inoltre, Revlimid stimola dei messaggeri chimici detti **citochine** che attivano le cellule NK e inibiscono un altro tipo di citochine dette interleuchina-6 (IL-6), un **fattore di crescita** delle cellule mielomatose.

Lo studio clinico ELOQUENT-2 ha dimostrato che la combinazione di un anticorpo monoclonale anti SLAMF7 (Empliciti), un farmaco immunomodulatore (Revlimid) e un agente antinfiammatorio (desametasone), anch'esso modulatore dell'attività immunitaria, costituisce una terapia efficace contro il mieloma recidivo/refrattario. Nello studio clinico ELOQUENT-2, il miglioramento della sopravvivenza libera da progressione è stato considerevole anche tra i pazienti più anziani e maggiormente a rischio. Un ulteriore beneficio è costituito dal fatto



che l'aggiunta di Empliciti a Revlimid e desametasone non aumenta l'incidenza di effetti collaterali rispetto a Revlimid e desametasone soltanto.

Ciò rappresenta un approccio totalmente nuovo al trattamento contro il mieloma. Aniché attaccare direttamente le cellule mielomatose, Empliciti agisce sulle cellule immunitarie rendendole in grado di attaccare le cellule di mieloma. È ancora presto per monitorare la **sopravvivenza globale (OS)** poiché la maggior parte dei pazienti che hanno partecipato allo studio clinico è ancora viva. Tuttavia, i dati mostrano un tasso di risposta complessivo più elevato e un netto miglioramento della sopravvivenza libera da progressione con l'aggiunta di Empliciti a Revlimid e desametasone. Sulla base di questi dati, il 30 novembre 2015 l'FDA ha approvato Empliciti in combinazione con Revlimid e desametasone.

Quali sono le indicazioni per il trattamento con Empliciti?

Negli Stati Uniti e in Unione Europea, Empliciti è approvato in combinazione con Revlimid e desametasone per il trattamento di pazienti affetti da mieloma che hanno ricevuto in precedenza da 1 a 3 terapie.

In che modo viene somministrato Empliciti?

Empliciti viene somministrato tramite infusione per via endovenosa (IV). Questa è preceduta dall'assunzione di farmaci che aiutano a prevenire una **reazione all'infusione**.

Quali sono la dose e il ritmo di assunzione di Empliciti associato a Revlimid e desametasone?

Il dosaggio di Empliciti viene determinato sulla base del peso del paziente. Si utilizza una dose di 10 milligrammi (mg) per ogni chilo (kg) corporeo (perciò un individuo che pesa 60 kg riceverà 600 mg di Empliciti). Empliciti viene somministrato inizialmente con un'infusione molto lenta (0,5 mg/minuto) per garantirne la tolleranza, che in seguito può aumentare a 2 mg/minuto. Entro il terzo ciclo di trattamento la velocità di infusione può raggiungere i 5 mg/minuto a discrezione del medico.

Ogni ciclo di dosaggio di Empliciti associato a Revlimid e desametasone dura 28 giorni. Per i primi due cicli i pazienti ricevono la dose di Empliciti una volta a settimana, nei giorni 1, 8, 15 e

22 di ciascun ciclo. In seguito, i pazienti ricevono Empliciti ogni due settimane, nei giorni 1 e 15, ripetuto ogni 28 giorni.

Revlimid viene somministrato per via orale in dosi da 25 mg nei giorni 1–21 di ogni ciclo, e il desametasone per via orale in dosi da 40 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo.

Quali sono i possibili effetti collaterali di Empliciti associato a Revlimid e desametasone, e come vengono gestiti?

Gli effetti collaterali sono risultati pressoché analoghi nei bracci sperimentale e di controllo dello studio clinico ELOQUENT-2, dimostrando che l'aumento di tossicità apportato da Empliciti è scarso o nullo rispetto a quello di Revlimid e desametasone. Tra gli effetti collaterali più comuni comparsi nel 30% o più dei pazienti che hanno partecipato allo studio clinico ELOQUENT-2, sono prevalse le reazioni avverse che coinvolgono le cellule ematiche. Quasi tutti i pazienti del gruppo sperimentale con Empliciti associato a Revlimid e desametasone, e del gruppo di controllo con Revlimid e desametasone hanno riportato una bassa conta dei globuli bianchi detti **linfociti** (il 99% dei pazienti nel gruppo sperimentale e il 98% di quelli del gruppo di controllo presentavano **linfocitopenia** o bassa conta linfocitaria). Il 96% dei pazienti del braccio sperimentale e il 95% di quelli del braccio di controllo hanno riportato **anemia** (bassa conta eritrocitaria). Sono stati registrati anche casi frequenti di **neutropenia** (bassa conta dei globuli bianchi detti neutrofil) e **trombocitopenia** (bassa conta di piastrine o trombociti che consentono al sangue di

coagulare). Gli effetti collaterali più gravi riguardanti le cellule ematiche che hanno causato il ricovero in ospedale e/o messo in pericolo la vita del paziente sono state le basse conte leucocitarie, con frequenza simile in entrambi i bracci sperimentale e di controllo dello studio clinico.

Le infezioni, in particolare la polmonite, sono state il più comune tra gli effetti collaterali dopo le basse conte di cellule ematiche. Il 25% circa dei pazienti in entrambi i bracci dello studio ha riportato infezioni di grado 3 o 4 che hanno richiesto il ricovero in ospedale e messo in pericolo la vita del paziente nei casi più gravi (grado 4).

Gli effetti collaterali immediatamente successivi in ordine di frequenza sono stati astenia e diarrea. Entrambi hanno interessato il 47% dei pazienti, nonostante meno del 9% dei casi di astenia e del 5% dei casi di diarrea siano stati tanto gravi da impedire ai pazienti di svolgere le attività quotidiane. Le altre reazioni avverse più frequenti sono state febbre (nel 37% dei pazienti), stipsi (36%), tosse (31%) e spasmi muscolari (30%).

Reazioni all'infusione

Gli anticorpi monoclonali sono entrati a far parte delle armi a disposizione nella lotta contro il cancro da oltre un decennio, ma sono una novità nel campo del mieloma. Empliciti, come altri anticorpi monoclonali, è ben tollerato e non presenta effetti collaterali significativi che si sommano a quelli di Revlimid e desametasone. Tuttavia, come molti altri anticorpi monoclonali, Empliciti può causare reazioni all'infusione, avviando una serie di risposte che possono essere dovute al rilascio di citochine. Le reazioni all'infusione, che possono comparire durante l'infusione di Empliciti o entro

le 24 ore successive, sono state riportate nel 10% dei pazienti che hanno ricevuto Empliciti nell'ambito dello studio clinico ELOQUENT-2, nonostante il 70% di tali reazioni si sia manifestato solo in occasione della prima dose. Le reazioni all'infusione di Empliciti, probabilmente mediate dalle citochine, diminuiscono con il susseguirsi delle dosi. Le reazioni all'infusione più comuni sono state febbre, brividi e pressione arteriosa elevata (ipertensione). Nessuna reazione all'infusione è stata tanto grave da richiedere il ricovero in ospedale, e solo 2 su 321 pazienti hanno abbandonato lo studio clinico ELOQUENT-2 a causa di una reazione all'infusione.

Prevenzione e trattamento delle reazioni all'infusione

Domandare al personale medico di riferimento di chiedere assistenza immediata nel caso in cui dopo l'infusione di Empliciti si manifesti uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- febbre
- brividi
- eruzione cutanea
- difficoltà respiratorie
- vertigini
- senso di stordimento

Con ogni dose di Empliciti viene somministrata una premedicazione per ridurre il rischio di reazioni all'infusione. Tali reazioni possono essere gestite anche sospendendo l'infusione e/o riprendendola a una velocità minore.

Linfocitopenia e neutropenia

I pazienti possono presentare una condizione detta linfocitopenia o neutropenia, riferite rispettivamente a una bassa conta di linfociti e neutrofil. I globuli bianchi aiutano a combattere un'infezione.



Un numero eccessivamente basso di globuli bianchi può causare infezioni.

Prevenzione e trattamento della linfocitopenia e della neutropenia

Rivolgersi immediatamente al proprio medico di fiducia in presenza di febbre, mal di gola o ferite della bocca. La febbre è un sintomo che, in un soggetto con livelli bassi di neutrofili, indica generalmente la presenza di un'infezione. La febbre è un segnale importante per il quale è necessario rivolgersi immediatamente al proprio medico.

Il trattamento della linfocitopenia e della neutropenia dipende dalla causa e dalla gravità. A volte il midollo osseo (in cui vengono generate le cellule ematiche) si ristabilisce da solo, senza necessità di trattamento. La neutropenia che accompagna le infezioni virali (per es. l'influenza) potrebbe avere carattere passeggero e risolversi in seguito alla guarigione dello stato infettivo. Una neutropenia lieve è solitamente asintomatica e potrebbe non richiedere alcun trattamento.

Anemia (bassa conta eritrocitaria)

All'interno dei globuli rossi è presente l'emoglobina, una proteina che contiene ferro e trasporta l'ossigeno dai polmoni agli organi e ai tessuti del corpo. Quando un paziente accusa anemia risulta avere bassi livelli di ossigeno nell'organismo, sintomo che può causare insufficienza respiratoria e senso di spossatezza. L'anemia non è una conseguenza immediata di Empliciti associato a Revlimid e desametasone, ma può comparire con il prolungarsi del trattamento.

Prevenzione e trattamento dell'anemia

Il personale medico di riferimento stabilirà il regime di trattamento dell'anemia più

sicuro per il paziente e più adatto alle sue esigenze. Si elencano di seguito le opzioni terapeutiche per l'anemia:

- adeguamento dei farmaci
- trasfusioni di sangue
- agenti eritropoietici (che formano globuli rossi)

Trombocitopenia

La trombocitopenia consiste in una riduzione del numero di piastrine nel sangue, vale a dire le cellule che aiutano il sangue a coagulare. Una bassa conta di piastrine può essere causa di ecchimosi, emorragie e guarigioni lente.

Prevenzione e trattamento della trombocitopenia

In presenza di un numero eccessivo di ecchimosi o emorragie, è necessario rivolgersi al proprio medico di fiducia, che potrebbe decidere di gestire la situazione ricorrendo a una trasfusione di piastrine o con un agente che ne stimoli la crescita.

Astenia

L'astenia è comunemente associata al cancro e alla terapia antitumorale. Si consiglia di prestare attenzione se si utilizzano macchinari, inclusa la guida di veicoli. Per informazioni più dettagliate, consultare la pubblicazione dell'IMF *Understanding Fatigue (Conoscere e comprendere l'astenia)*.

Prevenzione e trattamento dell'astenia

Le modalità di gestione dell'astenia prevedono terapie stabilite dal proprio medico di fiducia. Per ridurre al minimo gli effetti di questa patologia, è necessario adottare le seguenti accortezze:

- svolgere un livello moderato di attività fisica
- seguire una dieta sana mantenendo un apporto di liquidi sufficiente

- regolare l'alternanza di veglia e sonno con ritmi armonizzati mantenendo un livello di riposo adeguato
- prenotare regolarmente una serie di visite con il personale medico di riferimento per parlare di eventuali problemi legati all'astenia
- rivedere attentamente gli effetti collaterali di qualsiasi altro supplemento o farmaco assunto in aggiunta a Empliciti associato a Revlimid e desametasone, per accertarsi che non contribuiscano all'astenia.

Diarrea

La diarrea può comparire durante il trattamento con Empliciti associato a Revlimid e desametasone. A causa della disidratazione provocata dalla diarrea eccessiva o persistente, possono verificarsi vertigini, senso di stordimento o svenimento.

Prevenzione e trattamento della diarrea

Occorre prendere delle precauzioni per prevenire la disidratazione causata da diarrea eccessiva o persistente. È necessario mantenere un livello adeguato di idratazione bevendo acqua a sufficienza e rivolgendosi a un medico in caso di vertigini, senso di stordimento o svenimento. Il medico potrà somministrare farmaci antidiarroici o consigliare l'idratazione per via endovenosa, a seconda dei casi.

Febbre

La febbre si verifica quando la temperatura orale supera i 38°C (100,4°F) nell'arco di 24 ore, o la temperatura è superiore a 38,5°C (101,3°F). Quando la conta leucocitaria è bassa, le normali difese dell'organismo contro le infezioni diminuiscono e la febbre richiede

una valutazione immediata e più approfondita. Nell'ambito degli studi clinici con Empliciti la febbre è comparsa verosimilmente per due ragioni: come reazione al farmaco (dovuta al rilascio di citochine, una risposta immunitaria che provoca sintomi di tipo influenzale) e/o per un'infezione batterica o virale (dovuta a una bassa conta leucocitaria con conseguente indebolimento della risposta immunitaria).

Prevenzione e trattamento della febbre

È possibile ridurre al minimo gli effetti della febbre nei seguenti modi:

- informare immediatamente il personale sanitario di riferimento in caso di temperatura superiore a 38,5°C (101,3°F);
- se lo studio del medico di riferimento è chiuso e non è possibile contattare un sostituto, recarsi in un centro di cura di emergenza o in pronto soccorso per indagarne le cause;
- misurare la temperatura due volte al giorno se ci si sente caldi;
- per evitare la disidratazione, assumere molti liquidi analcolici e decaffeinati;
- assumere farmaci per tenere la febbre sotto controllo come indicato.



Il medico curante può intraprendere anche le seguenti misure per controllare la febbre e trattarne le cause:

- suggerire l'uso di farmaci da banco (OTC) acquistabili senza prescrizione, come il paracetamolo, per trattare la febbre associata a sindrome simil-influenzale. Non assumere una quantità di paracetamolo superiore a quella raccomandata nelle 24 ore. Esistono altri farmaci in grado di abbassare la febbre, ma è importante non assumere alcun farmaco senza avere prima consultato il proprio medico di famiglia e comunicato la propria anamnesi;
- in presenza di febbre dovuta a infezione, il medico prescriverà degli antibiotici o potrebbe essere necessario recarsi in ospedale per ricevere un trattamento antibiotico per via endovenosa. Inoltre, potrebbe essere somministrato un fattore stimolante le colonie (CSF, colony-stimulating factor), un farmaco che aiuta a incrementare il livello di globuli bianchi.

Costipazione

La prevenzione è essenziale per gestire la costipazione, che è definita come una

situazione in cui si hanno meno di tre movimenti intestinali a settimana. La costipazione cronica è definita come una situazione di movimenti intestinali infrequenti o di difficile passaggio delle feci che persistono per diverse settimane o più a lungo.

Prevenzione e trattamento della costipazione

Le seguenti strategie possono concorrere ad alleviare il problema della costipazione:

- bere almeno otto bicchieri da 22 g (8 once) di fluido al giorno;
- aggiungere abbondanti quantità di fibre alimentari ogni mattina, quali succo di prugna, succo di mela o crusca;
- fare un po' di attività fisica ogni giorno, fosse anche solo una camminata. I movimenti del corpo aumentano la peristalsi, le contrazioni ritmiche che fanno avanzare il cibo attraverso l'apparato digerente.
- segnalare il problema al personale sanitario di riferimento, che può raccomandare un emolliente o lassativo.

Infezioni

I soggetti che ricevono Empliciti associato a Revlimid e desametasone possono sviluppare infezioni lievi come un raffreddore (un'infezione delle vie respiratorie superiori) o gravi come una polmonite. Tosse, rinorrea e mal di gola sono tutti effetti collaterali comuni in pazienti che assumono Empliciti associato a Revlimid e desametasone, e possono essere segno di infezione delle vie respiratorie superiori. I segni e i sintomi della polmonite variano in base alla

causa dell'infezione. Segni e sintomi lievi sono simili a quelli di un raffreddore o di un'influenza ma durano più a lungo.

Informare tempestivamente il personale medico di riferimento in presenza di segni e sintomi di infezione, compresi:

- febbre
- sintomi di tipo influenzale (dolori muscolari, sudorazione, brividi, astenia)
- tosse (con possibile presenza di catarro)
- insufficienza respiratoria
- dolore toracico quando si respira o si tossisce
- bruciore durante la minzione
- un eritema cutaneo doloroso
- nausea, vomito o diarrea

Prevenzione e trattamento delle infezioni

Riferire i propri sintomi al personale medico di riferimento, che stabilirà le modalità di gestione dei sintomi e se è necessario somministrare un antibiotico o altri farmaci. Se il proprio medico curante o un suo sostituto non sono in grado di diagnosticare o escludere una polmonite, un'infezione potenzialmente grave, occorre recarsi in un centro di cura di emergenza o in pronto soccorso.

Spasmi muscolari

Gli spasmi muscolari si verificano quando un muscolo scheletrico si contrae energicamente e in maniera involontaria e non si rilassa. I muscoli delle gambe, in particolare le cosce, i tendini posteriori del ginocchio e i polpacci, sono soggetti a maggiore contrazione, ma i crampi possono riguardare

qualsiasi muscolo scheletrico del corpo. Disidratazione, squilibrio **elettrolitico** e decondizionamento fisico possono essere causa di spasmi muscolari, ma possono anche essere collegati a una neuropatia dovuta al trattamento o al progredire del mieloma stesso.

Prevenzione e trattamento degli spasmi muscolari

In presenza di frequenti spasmi e crampi muscolari che interferiscono con il sonno o con la capacità di svolgere le attività quotidiane, il problema deve essere segnalato al personale medico di riferimento. Potrebbe essere necessario effettuare una visita neurologica per determinare l'origine del problema e, nel caso, trattare la neuropatia.

È possibile prevenire alcune cause non neurologiche di spasmi muscolari assumendo quantità adeguate di liquidi analcolici e decaffeinati, e svolgendo quotidianamente un leggero esercizio fisico. In caso di livello basso di un elettrolita (p. es. sodio, potassio, magnesio, calcio, cloruro, fosfato, bicarbonato), il medico curante potrebbe consigliare un aumento o una riduzione dell'apporto di liquidi e/o prescrivere integratori di sali minerali per via orale o endovenosa.

Diminuzione dell'appetito

Le cause della diminuzione dell'appetito durante il trattamento sono molteplici, compresi effetti collaterali del trattamento come diarrea e stipsi. All'origine del problema possono esserci anche mancanza di esercizio fisico, ansia, depressione e dolore. Una comunicazione efficace aiuterà il personale medico di riferimento a comprendere lo stato fisico e mentale del paziente, e può contribuire a determinare la causa della perdita di appetito.



Prevenzione e trattamento della perdita di appetito

- La gestione del benessere gastrointestinale e il controllo della diarrea o della stipsi durante la terapia con Empliciti associato a Revlimid e desametasone sono un passo importante per conservare l'appetito.
- In presenza di perdita di peso, il medico o l'infermiere possono prescrivere una visita da un nutrizionista o suggerire un integratore alimentare per aumentare l'apporto calorico.
- Se necessario, il medico di riferimento potrebbe prescrivere una visita presso un consulente per la salute mentale per aiutare il paziente ad affrontare depressione e/o ansia.

Conclusioni

Mentre una diagnosi di cancro è qualcosa su cui non ci ha potere, acquisire consapevolezza e conoscenza per arrivare a un miglioramento dell'interazione con il personale medico e infermieristico è, invece, un aspetto in cui è possibile avere un ruolo attivo e che avrà un impatto significativo sulle reazioni del paziente durante l'intero corso della malattia.

Questo manuale non intende sostituirsi alle indicazioni fornite dal personale medico e infermieristico di riferimento, che forniranno al paziente risposte esaustive in merito al piano terapeutico scelto. L'IMF intende fornire unicamente ai pazienti una serie di informazioni da utilizzare come riferimento durante le discussioni sulla malattia con il proprio personale sanitario. Per contribuire ad assicurare un trattamento efficace con una buona qualità di vita, è necessario svolgere un ruolo attivo nelle proprie cure mediche.

Consigliamo, quindi, di visitare il sito web myeloma.org per avere informazioni aggiornate sul mieloma e di contattare la InfoLine dell'IMF con domande e dubbi relativi a tale malattia. L'InfoLine dell'IMF fornisce in maniera coerente le migliori informazioni sul mieloma in modo attento e delicato. È possibile contattare gli specialisti dell'InfoLine dell'IMF all'indirizzo e-mail InfoLine@myeloma.org oppure ai numeri +1 800-452-2873 o +1 818-487-7455.

Termini e definizioni

Anemia: Diminuzione dell'emoglobina contenuta nei globuli rossi che portano ossigeno ai tessuti e agli organi del corpo. L'anemia, di solito, si verifica quando l'emoglobina presenta valori inferiori a 10 g/dl (valori normali: 13–14 g/dl), e/o una diminuzione \geq a 2 g/dl dal livello normale per un individuo.

Anticorpo: Proteina prodotta dai globuli bianchi detti plasmacellule per combattere infezioni e malattie.

Anticorpo monoclonale: anticorpo prodotto in maniera artificiale (ovvero in laboratorio anziché nel corpo umano) per localizzare e legarsi specificatamente alle cellule tumorali e/o alle cellule immunitarie per scopi diagnostici o terapeutici. Gli anticorpi monoclonali possono essere utilizzati da soli oppure per trasportare farmaci, tossine o materiali radioattivi direttamente nelle cellule tumorali.

Cellula natural killer (NK): Tipo di linfocita (globulo bianco) che fa parte del sistema immunitario innato. Le cellule NK hanno il compito di sorvegliare la comparsa di tumori e sono in grado di attivare forti risposte antitumorali mediante il rilascio di citochine.

Citochine: Proteine secrete dalle cellule che stimolano o inibiscono la crescita o l'attività di altre cellule. Le citochine sono prodotte localmente (come ad esempio nel midollo osseo) e circolano nel flusso sanguigno. Sono rilasciate solitamente per combattere un'infezione.

Effetto collaterale: Effetto indesiderato causato da un farmaco. Anche noto come reazione avversa.

Elettroliti: Minerali presenti nel sangue e in altri fluidi corporei che portano una carica elettrica e sono essenziali per la vita. Gli elettroliti includono sodio, potassio, calcio, magnesio, cloruro e fosforo. Influiscono sulla quantità di acqua presente nell'organismo, sull'acidità del sangue (pH), sulla funzionalità del sistema nervoso e muscolare (incluso il cuore) e su altri processi importanti.

Farmaco immunomodulatore: Agente che colpisce, potenzia o sopprime il sistema immunitario. A volte denominato "composto IMiD".

Fattore stimolante le colonie (CSF, colony-stimulating factor): Proteine che stimolano lo sviluppo e la crescita delle cellule ematiche. Neupogen® (filgrastim), Neulasta® (pegfilgrastim)® e Leukine® (sargamostim) sono fattori stimolanti le colonie che vengono utilizzati per mobilitare le cellule staminali dal midollo osseo nel flusso sanguigno prima dell'aferesi. Tali fattori possono anche essere utilizzati dopo il trapianto per accelerare il recupero della conta ematica.

Fattori di crescita: Farmaci che stimolano sia la crescita sia il rilascio nel flusso sanguigno di cellule staminali ematiche.

Globuli bianchi (WBC): Termine generico utilizzato per indicare una varietà di cellule in grado di combattere germi, infezioni e agenti che causano allergie. Queste cellule si sviluppano nel midollo osseo e si espandono in tutte le altre parti del corpo. I globuli bianchi includono i neutrofili, i granulociti, i linfociti e i monociti.

Linfociti: Cellule B, cellule T e cellule natural killer (NK) che, insieme, costituiscono il 30% dei globuli bianchi. I linfociti B e i linfociti T sono responsabili della risposta immunitaria adattativa, che consente alle cellule del sistema immunitario di legarsi ad antigeni specifici sulle superfici cellulari di organismi infettivi, tumori e altre sostanze estranee.

Linfocitopenia: livelli bassi di cellule B, cellule T e cellule natural killer (NK) che, insieme, costituiscono il 30% dei globuli bianchi. I linfociti B e i linfociti T sono responsabili della risposta immunitaria adattativa, che consente alle cellule del sistema immunitario di legarsi ad antigeni specifici sulle superfici cellulari di organismi infettivi, tumori e altre sostanze estranee.

Malattia in progressione: Mieloma che peggiora o recidivante, in base a quanto documentato dai test. Definito come aumento \geq 25% del valore di risposta confermato più basso per il livello delle proteine mielomatose e/o nuova evidenza di malattia.

Mieloma ad alto rischio: Secondo quanto concordato dall'International Myeloma Group (Gruppo internazionale sul mieloma) sulla stratificazione del rischio nel mieloma, sono stati identificati dei marcatori validi in oltre il 90% dei casi

totali di mieloma per la definizione del mieloma ad alto rischio: ISS stadio II/III e presenza della mutazione genetica t(4;14) o 17p13 valutata mediante ibridazione fluorescente in situ (FISH test).

Mieloma multiplo: neoplasia causata dalla presenza di plasmacellule nel midollo osseo. Le plasmacellule neoplastiche prendono il nome di cellule mielomatose.

Neutropenia: Livelli ridotti di neutrofili.

Progressione di malattia: Vedi “**Malattia in progressione**”.

Reazione all’infusione: Risposta allergica o correlata alle citochine a un trattamento antitumorale somministrato per via endovenosa.

Refrattaria: Malattia che non risponde più ai trattamenti standard. Il termine refrattario riguarda i pazienti affetti da mieloma refrattario che hanno manifestato una malattia in progressione durante il trattamento o entro 60 giorni dall’esecuzione del trattamento. La maggior parte delle sperimentazioni cliniche relative alla malattia avanzata riguarda pazienti affetti da mieloma in recidiva e/o refrattario.

Risposta o remissione: Scomparsa completa o parziale dei segni o sintomi del cancro. Remissione e risposta sono termini utilizzati indistintamente.

- **Risposta completa stringente (sCR):** una sCR consiste in una risposta completa (CR), come definito nel paragrafo successivo, accompagnata da un rapporto FLC normale e dall’assenza di cellule clonali nel midollo osseo attraverso esami di immunoistochimica o immunofluorescenza.

- **Risposta completa (CR):** nel mieloma la CR consiste nell’immunofissazione negativa nel siero (sangue) e nelle urine, nella scomparsa di plasmocitomi dei tessuti molli e in una percentuale minore o uguale al 5% di plasmacellule nel midollo osseo. La CR non è sinonimo di cura.

- **Risposta parziale molto buona (VGPR):** la VGPR è inferiore alla CR. La VGPR corrisponde alla proteina M sierica e urinaria rilevabile mediante immunofissazione ma non con elettroforesi, oppure a una riduzione minima del 90% della proteina M sierica accompagnata da livelli di proteina M urinaria inferiori a 100 mg/24 ore.

- **Risposta Parziale (PR):** la PR è un livello di risposta in cui si verifica una riduzione di almeno il 50% della proteina M e una riduzione della proteina M urinaria con urine delle 24 ore di almeno il 90% (o inferiore a 200 mg/24 ore).

Sistema immunitario: Gruppo complesso di organi e cellule che producono anticorpi, vale a dire risposte cellulari per difendere l’organismo contro sostanze estranee, come batteri, virus, tossine e tumori.

Sopravvivenza globale (OS): In caso di individui affetti da tumore, questo termine indica le possibilità di sopravvivenza, vale a dire la media di individui appartenenti al gruppo che hanno maggiori probabilità di sopravvivere dopo uno specifico periodo di tempo. Fondamentalmente, la sopravvivenza globale rappresenta un fattore indicativo dei tassi di guarigione ed è spesso utilizzata come misura del livello di efficacia dei trattamenti nell’ambito delle sperimentazioni cliniche.

Sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression-free survival):

L’aumento della sopravvivenza del paziente può essere direttamente attribuito al trattamento somministrato per il mieloma. Periodo durante il quale i pazienti sopravvivono al mieloma senza progressione di malattia o recidive. Vedi “**Malattia in progressione**”.

Sperimentazione clinica: Studio di ricerca di un nuovo trattamento che coinvolge i pazienti. Ogni studio è concepito allo scopo di trovare soluzioni migliori finalizzate alla prevenzione, scoperta, diagnosi o trattamento del cancro e alla ricerca di risposte a questioni scientifiche.

- **Gruppo di controllo:** braccio di una sperimentazione clinica randomizzata che riceve il trattamento standard o placebo (assenza di trattamento).

- **Gruppo sperimentale:** braccio di una sperimentazione randomizzata che riceve il nuovo trattamento.

- **Sperimentazione clinica randomizzata:** studio di ricerca nel quale i soggetti sono assegnati, tramite randomizzazione (assegnazione casuale), a ricevere o meno un particolare trattamento.

- **Braccio:** uno dei gruppi di trattamento di una sperimentazione randomizzata. La maggior parte delle sperimentazioni randomizzate ha due bracci, ma alcune ne hanno di più.

- **Obiettivo finale:** ciò che una sperimentazione clinica cerca di misurare o scoprire, l’obiettivo dello studio. Un tipico obiettivo finale include la valutazione delle tossicità, dei tassi di risposta e sopravvivenza.

- **Doppio cieco:** aspetto della sperimentazione randomizzata in cui né il partecipante all’esperimento né il ricercatore conoscono lo scopo della sperimentazione a cui il paziente è sottoposto. Lo scopo è quello di eliminare qualsiasi pregiudizio nella presentazione dei risultati.

- **Sperimentazione di fase I:** sperimentazione concepita allo scopo di determinare la MTD (dose massima tollerata) di un nuovo farmaco o una nuova combinazione di farmaci. Solitamente costituisce il primo test su esseri umani di un nuovo trattamento. Tuttavia, nelle sperimentazioni di fase I relative alle terapie combinate, i singoli elementi potrebbero già essere stati efficacemente testati. I pazienti arruolati nelle sperimentazioni di fase I presentano generalmente un tumore in stadio avanzato refrattario a tutti i trattamenti standard. In una tipica sperimentazione di fase I, gruppi successivi (“coorti”) di 3–6 pazienti vengono sottoposti al trattamento. Tutti i pazienti in una coorte ricevono la stessa dose. La prima coorte solitamente riceve una dose molto bassa, che viene aumentata in ogni successiva coorte fino a che un determinato numero di pazienti sperimenta la DLT (tossicità limitante la dose). La dose utilizzata per la precedente coorte è considerata la MTD (dose massima tollerata). Questa dose viene quindi utilizzata in una sperimentazione di fase II.

- **Sperimentazione di fase II:** sperimentazione concepita allo scopo di determinare il tasso di risposta di una nuova terapia che è già stata testata in una sperimentazione di fase I. Tipicamente vengono trattati dai

14 ai 50 pazienti con un determinato tipo di tumore, per analizzarne la risposta. Di solito, i pazienti devono avere un tumore in stadio avanzato refrattario a ogni trattamento standard, oltre che una malattia quantificabile. Se i risultati di una sperimentazione di fase II sono abbastanza promettenti, il trattamento può essere testato in una sperimentazione di fase III. Se i risultati sono obiettivamente migliori rispetto a quelli di un trattamento standard, può non essere necessario testarli in una sperimentazione di fase III e il trattamento può diventare standard sulla base dei risultati ottenuti nella sperimentazione di fase II.

• **Sperimentazione di fase III:**

sperimentazione concepita allo scopo di comparare due o più trattamenti per un determinato tipo e stadio di tumore. L'obiettivo finale in una sperimentazione di fase III è di solito la sopravvivenza o la sopravvivenza libera da malattia. Le sperimentazioni di fase III sono solitamente randomizzate: ciò significa che i pazienti non scelgono quale trattamento ricevere. Una tipica sperimentazione di fase III viene eseguita su un numero di pazienti che varia da 50 a svariate migliaia. Alcune sperimentazioni di fase III comparano un nuovo trattamento che ha dato buoni risultati nella sperimentazione di fase II con un trattamento standard precedente e ben conosciuto. Altre sperimentazioni di fase III mettono a confronto trattamenti che sono già usati comunemente. Alcuni trattamenti nelle sperimentazioni di fase III possono essere disponibili al di fuori della regolazione della sperimentazione clinica.

• **Sperimentazione di fase IV:** anche dopo che la Food and Drug Administration (FDA, Agenzia per gli alimenti e i medicinali) statunitense ha approvato un farmaco per l'uso in condizioni particolari, potrebbe essere necessario svolgere ulteriori studi. Le sperimentazioni cliniche di fase IV possono essere richieste dalle autorità di regolamentazione o intraprese dalla società patrocinante per diverse ragioni. Ad esempio, il controllo della sicurezza è pensato per identificare eventuali effetti collaterali rari a lungo termine su una popolazione di pazienti più ampia e in un arco di tempo maggiore rispetto alle sperimentazioni cliniche di fase I-III.

Steroidi: Particolare tipo di ormone. Gli steroidi vengono spesso somministrati ai pazienti affetti da mieloma insieme a uno o più farmaci antitumorali e di solito aumentano i vantaggi del trattamento anti-mieloma.

Tasso di risposta complessivo (ORR, overall response rate): Percentuale di pazienti in una sperimentazione clinica la cui proteina monoclonale è diminuita di almeno il 50% in risposta al trattamento.

Trombocitopenia: Basso numero di piastrine nel sangue. I livelli "normali" variano da laboratorio a laboratorio. Il livello normale della Mayo Clinic è pari a 150.000–450.000. Se il numero di piastrine è inferiore a 50.000, potrebbero verificarsi problemi emorragici. La maggior parte delle emorragie è solitamente associata a un livello di piastrine inferiore a 10.000.

Tumore: Massa anomala di tessuto risultante da un'eccessiva divisione delle cellule.

10 STEPS TO BETTER CARE® UNO STRAORDINARIO STRUMENTO DI INFORMAZIONE SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Una delle sfide più importanti per i pazienti a cui viene diagnosticato un mieloma multiplo (MM) è imparare – e a conoscere a capire – una malattia poco conosciuta e abbastanza complicata. Dalla diagnosi alla sopravvivenza a lungo termine, *10 Steps to Better Care*® (10 passi verso il raggiungimento del benessere) sarà la vostra guida nell'affrontare il mieloma:

1. Sapere con cosa hai a che fare. Elaborare una diagnosi corretta.
2. Esami cui sottoporsi.
3. Opzioni di trattamento iniziale.
4. Terapia di supporto.
5. Trapianto: è necessario?
6. Valutazione della risposta: il trattamento funziona?
7. Consolidamento e/o mantenimento.
8. Seguire il mieloma: un monitoraggio costante.
9. Recidiva: è necessario modificare il trattamento?
10. Nuove sperimentazioni cliniche: come trovarle.

Visitate 10steps.myeloma.org per conoscere meglio questa malattia e la sua diagnosi e scoprire un passo alla volta quali sono i test, i trattamenti, le terapie di supporto e le sperimentazioni cliniche più efficaci.

L'International Myeloma Foundation (IMF) vi invita a esplorare a fondo con il vostro specialista le problematiche mediche di questa malattia. L'IMF si impegna a mettere a vostra disposizione gli strumenti necessari per comprendere e affrontare al meglio il mieloma. Visitate la pagina web dell'IMF www.myeloma.org oppure contattate la InfoLine dell'IMF +1 818-487-7455, per ricevere dai nostri esperti le risposte ai vostri dubbi e domande. L'IMF è qui per aiutarvi.

